Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 2 del 4 gennaio 2011 - Serie generale

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 4 gennaio 2011** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO VIA PRINCIPE UMBERTO 4 - 00185 ROMA

N. 4

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 23 dicembre 2010.

Autorizzazione degli stampati standard dei medicinali «ex galenici» da Formulario Nazionale.

(Determinazione V&A N. 2406).

SOMMARIO

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 23 dicembre 2010.

Autorizzazione degli stampati standard dei medicinali «ex galenici» da Formulario Nazionale. (Determinazione V&A N. 2406).

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO
VALUTAZIONE E AUTORIZZAZIONE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante la «Riforma dell'organizzazione del Governo, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Vista la legge 7 agosto 1990, n. 241 e s.m.i.;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e s.m.i.;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269 convertito nella legge 24 novembre 2003 n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto il decreto del Ministro della Salute di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e Finanze 20 settembre 2004 n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana- Serie generale n. 254 del 31/10/2009;

Vista la determinazione n. 15 del 01 marzo 2010, con cui il Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco ha conferito alla Dott.ssa Anna Rosa Marra l'incarico di Coordinatore dell'Area Registrazione e l'incarico di Dirigente dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE», e s.m.i.;

Considerato il decreto ministeriale del Ministero della Sanità 8 novembre 1993, recante «Autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci preconfezionati prodotti industrialmente, diversi dalle specialità medicinali»;

Considerato il decreto ministeriale del Ministero della Sanità 2 ottobre 1995 e s.m.i., recante «Attribuzione del codice di autorizzazione all'immissione in commercio ai farmaci preconfezionati prodotti industrialmente di cui al decreto ministeriale 8 novembre 1993», il cui art. 2 prevede l'autorizzazione, da parte del Ministero della Sanità, di standard relativi ai farmaci di cui sopra;

Considerato il decreto ministeriale 6 ottobre 1998 relativo alla autorizzazione di standard degli stampati dei medicinali compresi tra le monografie del formulario nazionale della Farmacopea Ufficiale;

Ritenuto di dover procedere alla regolarizzazione dello stato autorizzativo dei medicinali ex galenici da Formulario Nazionale, mediante l'approvazione degli standard degli stampati;

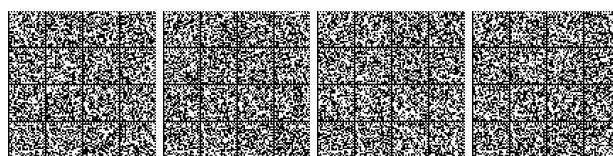
Tenuto conto che è possibile l'annullamento d'ufficio del provvedimento formatosi tacitamente, secondo quanto previsto dagli articoli 21 quinquies e 21 nonies della citata legge n. 241/90 e s.m.i., rimanendo di fatto salvo il diritto dell' Agenzia Italiana del Farmaco di agire nella tutela dei propri interessi e della salute pubblica:

Determina:

Art. 1.

1. Sono approvati gli standard del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo, riportati nell'Allegato 2, e aggiornate le denominazioni delle confezioni, secondo la normativa vigente e gli standard terms di Pharmeuropa, dei medicinali «ex galenici» da Formulario Nazionale di cui all'Allegato 1.

Art. 2.

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'art. 1 sono tenuti, entro il termine di 180 giorni a decorrere dall'entrata in vigore della presente determinazione, ad adeguare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo secondo gli standard, e a redigere le etichette esterne e interne secondo la normativa vigente.

2. Per l'adeguamento del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo di cui al precedente comma, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono inserire i propri dati sensibili nei campi indicati con le diciture e .

3. Le disposizioni del comma 1 non si applicano ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti litio carbonato, per i quali valgono le disposizioni della determinazione V&A/N n. 1991 del 01ottobre2010.

Art. 3.

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'art. 1 (ivi compresi i medicinali contenenti litio carbonato) sono tenuti alla redazione del modulo 3 (relativo alle informazioni di qualità) del CTD per ciascuna forma farmaceutica e dosaggio.

2. Il modulo 3 di cui al precedente comma deve essere corredato dalla documentazione prevista dalla vigente normativa al fine di comprovare la conformità alle Pratiche di Buona Fabbricazione di ciascun produttore di principio attivo e di prodotto finito, ed, in particolare, da:

certificati GMP rilasciati dalla competente autorità regolatoria;

dichiarazioni delle Persone Qualificate.

3. La documentazione di cui ai precedenti commi deve essere accompagnata dalla relativa dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà ai sensi dell'art. 47 del decreto del Presidente della Repubblica 445/2000.

Art. 4.

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'art. 1 (ivi compresi i medicinali contenenti litio carbonato) sono tenuti alla conduzione di uno studio di bioequivalenza ai sensi della vigente normativa e secondo le disposizioni previste dalle linee guida del settore.

2. In caso di mancata applicazione di quanto previsto al precedente comma, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono far pervenire all'Ufficio Valutazione e Autorizzazione, entro il termine di 90 giorni a decorrere dall'entrata in vigore della presente determinazione, opportuna giustificazione in formato cartaceo e, contestualmente, alla seguente casella di posta elettronica: exgalenici@aifa.gov.it

Art. 5.

1. Gli stampati e il modulo 3 redatti secondo le indicazioni contenute nella presente determinazione devono essere inviati all'Ufficio Valutazione e Autorizzazione entro il termine di 180 giorni a decorrere dall'entrata in vigore della presente determinazione, in formato cartaceo e, possibilmente, su supporto informatico e, contestualmente, alla seguente casella di posta elettronica: exgalenici@aifa.gov.it

2. Lo studio di bioequivalenza di cui all'art. 4 deve essere iniziato entro il termine di 180 giorni a decorrere dall'entrata in vigore della presente determinazione. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti ad informare l'Ufficio Valutazione e Autorizzazione dello stato di avanzamento dello studio, fornendo la relativa documentazione man mano che essa si renda disponibile (protocollo dello studio, autorizzazione del Comitato Etico di competenza, inizio e termine della sperimentazione clinica e dalla fase bioanalitica, rapporto finale), in formato cartaceo e, possibilmente, su supporto informatico e, contestualmente, alla seguente casella di posta elettronica: exgalenici@aifa.gov.it

Art. 6.

1. Decorsi 90 giorni dalla data di deposito della documentazione di cui agli articoli precedenti, in assenza di comunicazioni da parte dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette si intendono autorizzati.

2. Il mancato rispetto delle condizioni previste dalla presente determinazione comporta l'applicazione delle disposizioni sanzionatorie previste dalla normativa vigente ed, in particolare, dagli articoli 141 e 148, commi 5 e 6, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

Art. 7.

1. Ad eccezione dei medicinali contenenti litio carbonato, per i quali valgono le disposizioni della determinazione V&A/N n. 1991 del 01ottobre2010, i lotti dei medicinali già prodotti alla scadenza del termine ultimo di cui all'art. 2 possono essere commercializzati fino alla scadenza naturale indicata in etichetta.

Art. 8.

1. La presente determinazione sarà pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana ed entra in vigore dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione.

Roma, 23 dicembre 2010

Il direttore dell'ufficio: Marra

ALLEGATO *1*

ELENCO DEI PRINCIPI ATTIVI E DEI MEDICINALI EX GALENICI CORRISPONDENTI

ACIDO TRICLOROACETICO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
031296	Acido tricloroacetico Zeta Farmaceutici	50% soluzione cutanea confezione: 015 flacone 10 ml	**SOP**

ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI – PICCOLI VOLUMI (<100 ml)

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
029824	Acqua per preparazioni iniettabili Galenica Senese	solvente per uso parenterale confezioni: x fiale da y ml x flaconcini da y ml x sacche da y ml	**SOP**
030134	Acqua per preparazioni iniettabili Italfarmaco	solvente per uso parenterale confezioni: x fiale da y ml 1 siringa preriempita 1 ml	
031405	Acqua per preparazioni iniettabili Fisiopharma	solvente per uso parenterale Confezioni x fiale da y ml x flaconcini da y ml	
031858	Acqua per preparazioni iniettabili BIL	solvente per uso parenterale confezioni: x fiale da y ml	
030757	Acqua per preparazioni iniettabili FKI	solvente per uso parenterale confezioni: x fiale da y ml x flaconcini da y ml x contenitori plastica da y ml	
031917	Acqua per preparazioni iniettabili FKI	solvente per uso parenterale confezioni: x fiale da y ml x flaconcini da y ml x contenitori plastica da y ml x sacche da y ml	
030779	Acqua per preparazioni iniettabili Monico	solvente per uso parenterale confezioni: x fiale da y ml x flaconcini da y ml x sacche da y ml	
030945	Acqua per preparazioni iniettabili Panpharma	solvente per uso parenterale confezioni: x fiale da y ml x flaconcini da y ml	
030649	Acqua per preparazioni iniettabili S.A.L.F.	solvente per uso parenterale confezioni: x fiale da y ml	

ADRENALINA

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030780	Adrenalina Monico	0,5 mg/ml soluzione iniettabile confezioni: 011 5 fiale 1 ml 047 10 fiale 1 ml 1 mg/ml soluzione iniettabile confezioni: 023 5 fiale 1 ml 035 10 fiale 1 ml	RR
031859	Adrenalina BIL	1 mg/ml soluzione iniettabile confezione: 022 5 fiale 1 ml	
029825	Adrenalina Galenica Senese	0,5 mg/ml soluzione iniettabile confezioni: 015 5 fiale 1 ml 027 10 fiale 1 ml 1 mg/ml soluzione iniettabile confezioni: 039 5 fiale 1 ml 041 10 fiale 1 ml	
030650	Adrenalina S.A.L.F.	0,5 mg/ml soluzione iniettabile confezioni: 016 5 fiale 1 ml 028 50 fiale 1 ml 1 mg/ml soluzione iniettabile confezioni: 030 5 fiale 1 ml 042 50 fiale 1 ml	

ALOPERIDOLO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030651	Aloperidolo S.A.L.F.	2 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare confezioni: 018 5 fiale 1 ml 020 50 fiale 1 ml	RR
029826	Aloperidolo Galenica Senese	2 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare confezioni: 017 1 fiala 1 ml 031 10 fiale 1 ml	

AMINOFILLINA

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
029827	Aminofillina Galenica Senese	240 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso confezioni: 019 1 fiala 10 ml 021 5 fiale 10 ml	OSP
030782	Aminofillina Monico	240 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso confezione: 015 5 fiale 10 ml	
031407	Aminofillina Fisiopharma	240 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso confezioni: 012 5 fiale 10 ml 024 10 fiale 10 ml 036 50 fiale 10 ml 048 100 fiale 10 ml	
031871	Aminofillina BIL	240 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso confezione: 015 5 fiale 10 ml	
030652	Aminofillina S.A.L.F.	240 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso confezioni: 010 5 fiale 10 ml 022 100 fiale 10 ml	

AMMONIO CLORURO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030693	Ammonio cloruro S.A.L.F.	3 mEq/ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 016 5 fiale 10 ml 028 50 fiale 10 ml 0,89% soluzione per infusione confezioni: 030 1 flaconcino 100 ml 042 1 flaconcino 250 ml 055 1 flaconcino 500 ml	OSP
030810	Ammonio cloruro Monico	3 mEq/ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 016 10 fiale 10 ml 028 10 flaconcini 30 ml	
029828	Ammonio cloruro Galenica Senese	0,89% soluzione per infusione confezioni: 023 1 flaconcino 50 ml 035 1 flaconcino 100 ml 047 1 flaconcino 250 ml 050 1 flaconcino 500 ml 062 1 flaconcino 1000 ml 3 mEq/ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 011 1 fiala 10 ml 074 5 fiale 10 ml	

CALCIO CLORURO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030786	Calcio Cloruro Monico	1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezione: 014 5 fiale 10 ml 500 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezione: 026 5 fiale 10 ml 5 mEq/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezione: 038 5 fiale 10 ml	OSP
031133	Calcio Cloruro Bioindustria L.I.M.	1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezione: 059 10 fiale 10 ml	
029830	Calcio Cloruro Galenica Senese	500 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 015 1 fiala 10 ml 039 5 fiale 10 ml 054 10 fiale 10 ml 1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 027 1 fiala 10 ml 041 5 fiale 10 ml	
030656	Calcio Cloruro S.A.L.F.	500 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 019 5 fiale 10 ml 021 50 fiale 10 ml 1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 033 5 fiale 10 ml 045 100 fiale 10 ml 5 mEq/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 058 5 fiale 10 ml 060 50 fiale 10 ml	

CHININA CLORIDRATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
029833	Chinina Cloridrato Galenica Senese	500 mg/2 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 011 1 fiala 2 ml 023 5 fiale 2 ml	OSP
030659	Chinina Cloridrato S.A.L.F.	500 mg/2 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 015 10 fiale 2 ml 027 50 fiale 2 ml	

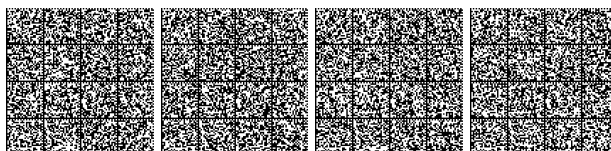
CHININA SOLFATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030470	Chinina Solfato Nova Argentia	250 mg compresse rivestite confezione 013 20 compresse	RR
029898	Chinina Solfato Afom	250 mg compresse rivestite confezione: 018 20 compresse	

CLORAMFENICOLO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
031414	Cloramfenicolo Fisiopharma	1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso confezione: 016 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente da 10 ml	OSP

CLORPROMAZINA CLORIDRATO

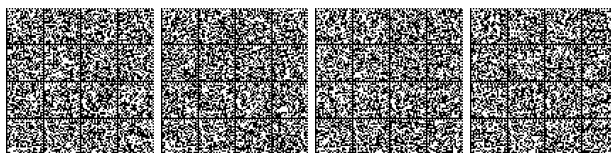
n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030476	Clorpromazina Cloridrato Nova Argentia	100 mg compresse rivestite confezione: 016 20 compresse 25 mg compresse rivestite confezione: 055 20 compresse	RR
030660	Clorpromazina Cloridrato S.A.L.F.	25 mg/2 ml soluzione iniettabile confezioni: 017 5 fiale da 2 ml 029 50 fiale da 2 ml	

DESTROMETORFANO BROMIDRATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
029667	Destrometorfano Bromidrato Dynacren	15 mg/ml gocce orali, soluzione confezione: 021 1 flacone 20 ml 30 mg/10 ml sciroppo confezione: 033 1 flacone 100 ml	SOP
029788	Destrometorfano Bromidrato Sella	7,65 mg compresse masticabili confezione: 015 20 compresse 15 mg/ml gocce orali, soluzione confezione: 027 1 flacone 20 ml 30 mg/10 ml sciroppo confezione: 039 1 flacone 150 ml	
029902	Destrometorfano Bromidrato AFOM	30 mg/10 ml sciroppo confezione: 020 1 flacone 150 ml 15 mg/ml gocce orali, soluzione confezione: 032 1 flacone 20 ml	
030490	Destrometorfano Bromidrato Farmakopea	30 mg/10 ml sciroppo confezione: 015 1 flacone 150 ml 15 mg/ml gocce orali, soluzione confezione: 027 1 flacone 20 ml 7,65 mg compresse masticabili confezioni: 039 20 compresse	
030261	Destrometorfano Bromidrato Federfarma.CO	30 mg/10 ml sciroppo confezioni: 010 1 flacone 150 ml 15 mg/ml gocce orali, soluzione confezione: 034 1 flacone 20 ml	
029741	Destrometorfano Bromidrato Qualifarma	30 mg/10 ml sciroppo confezione: 030 1 flacone 150 ml	
031317	Destrometorfano Bromidrato Zeta Farmaceutici	15 mg/ml gocce orali, soluzione confezione: 011 1 flacone 20 ml 30 mg/10 ml sciroppo confezione: 023 1 flacone 150 ml	

ESERINA

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
036913	Eserina S.A.L.F.	1 mg/ml soluzione iniettabile confezione: 010 5 fiale 1 ml 1 mg/ml soluzione iniettabile confezione: 022 50 fiale 1 ml	OSP

LITIO CARBONATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030543	Litio carbonato Nova Argentia	300 mg compresse confezione: 019 50 compresse	RR
030226	Litio carbonato L.F.M.	300 mg compresse confezione: 017 50 compresse	

PETIDINA CLORIDRATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
029613	Petidina cloridrato Molteni	100 mg/2 ml soluzione iniettabile confezione: 015 5 fiale da 2 ml	RMR (TAB. II-A)
030802	Petidina cloridrato Monico	100 mg/2 ml soluzione iniettabile confezione: 019 5 fiale da 2 ml	
036914	Petidina cloridrato S.A.L.F.	100 mg/2 ml soluzione iniettabile confezione: 012 5 fiale da 2 ml	

PROMETAZINA

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
029686	Prometazina Dynacren	2% crema confezione: 019 tubo 30 g	OTC
030353	Prometazina Marco Viti	2% crema confezione: 015 tubo 30 g	
031355	Prometazina Zeta Farmaceutici	2% crema confezione: 011 tubo 30 g	
029941	Prometazina Afom	2% crema confezione: 010 tubo 30 g	
030272	Prometazina Federfarma.Co	2% crema confezione: 025 tubo 30 g	
031151	Prometazina NA	2% crema confezione: 018 tubo 30 g	
030577	Prometazina Nova Argentia	2% crema confezione: 011 tubo 30 g	
029763	Prometazina Qualifarma	2% crema confezione: 012 tubo 30 g	
029814	Prometazina Sella	2% crema confezione: 011 tubo 30 g	

SODIO EDETATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
029718	Sodio edetato Monico	500 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione confezione: 018 5 fiale da 5 ml 2 g/ 10 ml concentrato per soluzione per infusione confezione: 020 5 fiale da 10 ml	OSP
029875	Sodio edetato Galenica Senese	500 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 010 1 fiala da 5 ml 034 5 fiale da 5 ml 2 g/ 10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 022 1 fiala da 10 ml 046 5 fiale da 10 ml	
036915	Sodio edetato S.A.L.F.	500 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 015 5 fiale da 5 ml 027 50 fiale da 5 ml 2 g/ 10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 039 5 fiale da 10 ml 041 50 fiale da 10 ml	

ALLEGATO *2*

ACIDO TRICLOROACETICO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Acido tricloroacetico ***< nome ditta>*** 50% soluzione cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
100 ml di soluzione contengono
Principio attivo: acido tricloroacetico 50 g

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione cutanea

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
L'acido tricloroacetico è utilizzato per cauterizzare condilomi ordinari e giovanili e per il trattamento di verruche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Applicare sulla parte interessata della cute, utilizzando un bastoncino ricoperto di cotone.
Occorre usare particolare cautela per evitare il contatto con le zone circostanti all'area trattata, che devono essere opportunamente protette.
Non ci sono indicazioni relative all'uso di acido tricloroacetico nei bambini.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
L'acido tricloroacetico è un agente caustico e corrosivo che può causare danni irreversibili. In caso di contatto con gli occhi o la pelle, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua corrente. Se necessario consultare il medico.
Evitare l'uso per periodi prolungati sulla stesa zona di pelle. A causa della corrosività del medicinale si possono verificare notevoli ustioni nelle zone di applicazioni non controllate.
Se applicato con batuffolo di cotone eliminare da questo l'eccesso di liquido su un materiale assorbente.
Usare il medicinale in locali adeguatamente aerati indossando indumenti protettivi, guanti in gomma, occhiali e mascherina.
Non miscelare con basi forti, alcoolati o ammine (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 6.2),
Occorre particolare cautela nel somministrare acido tricloroacetico in donne in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Non usare con basi forti, alcoolati e ammine perché si può sviluppare un forte calore.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'acido tricloroacetico in donne in gravidanza. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Se utilizzato secondo le modalità d'uso, il medicinale viene assorbito in modo trascurabile e quindi non determina effetti sistemici. Studi condotti su animali, in cui è stato somministrato acido tricloroacetico per via orale, hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, è necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento
Non sono disponibili dati sull'utilizzo dell'acido tricloroacetico durante l'allattamento e non è noto se tale principio attivo venga escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché l'assorbimento del farmaco può ritenersi trascurabile, è molto improbabile che quantità rilevanti raggiungano il latte materno.
È necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'acido tricloroacetico secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
A causa della corrosività del medicinale si possono verificare notevoli ustioni nelle zone di applicazione.

4.9 Sovradosaggio
L'eccessiva applicazione del medicinale può provocare gravi ustioni.
Esposizione acuta
L'ingestione accidentale può provocare irritazione e corrosione gastrointestinale, con forti dolori alla bocca, gola e addome, vomito violento, ematemesi e diarrea.
Un'inalazione acuta può causare tosse, soffocamento, capogiri e debolezza seguiti da dispnea, edema polmonare, espettorato schiumoso, cianosi, ipotensione, tachicardia e aumento dei globuli rossi e dell'ematocrito.
Esposizione cronica
L'inalazione cronica può causare erosione dello smalto dentale, necrosi della mandibola, irritazione bronchiale, tosse cronica, attacchi frequenti di polmonite e disturbi gastrointestinali.
La formazione e l'accumulo di acido tricloroacetico può causare l'encefalopatia da solvente riscontrata in alcuni pazienti esposti cronicamente al tricloroetilene.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: preparati per calli e verruche
Codice ATC: D11AF
L'acido tricloroacetico è un agente caustico che agisce per via topica consentendo la distruzione dei tessuti nel punto di applicazione. L'acido tricloroacetico determina la precipitazione di proteine cellulari e dell'essudato infiammatorio formando una cicatrice; per tale ragione tale sostanza viene definita cauterizzante (escarotico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche
La soluzione ha una azione localizzata distruttiva dei tessuti con ustioni e ulcerazioni senza particolari effetti sistemici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
La tossicità cronica è da considerare di bassa entità.
Studi condotti su animali hanno evidenziato che la somministrazione orale di dosi elevate (330-1800 mg/kg/die) di acido tricloroacetico può causare un aumento del riassorbimento, riduzione del peso e malformazioni fetali. Le malformazioni possono interessare soprattutto i tessuti molli e l'apparato scheletrico.
L'acido tricloroacetico, somministrato per via endovenosa in topi gravide, si è accumulato nel liquido amniotico raggiungendo così il feto. Tuttavia, non è noto se tali risultati possono essere rilevanti per l'uomo.
Non ci sono evidenze che una sovraesposizione ad acido tricloroacetico possa causare acidemia fetale.
Studi su animali non hanno evidenziato un'attività cancerogena o mutagena dell'acido tricloroacetico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità
Basi forti, alcoolati e ammine.

6.3 Periodo di validità
<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nel contenitore ben chiuso e al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Usare il medicinale in locali adeguatamente aerati indossando indumenti protettivi, guanti in gomma, occhiali e mascherina.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Acido tricloroacetico *<nome ditta>* 50% soluzione cutanea

Categoria farmacoterapeutica
Preparati per calli e verruche

Indicazioni terapeutiche
L'acido tricloroacetico è utilizzato per cauterizzare condilomi ordinari e giovanili e per il trattamento di verruche.

Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Precauzioni per l'uso
L'acido tricloroacetico è un agente caustico e corrosivo che può causare danni irreversibili. In caso di contatto con gli occhi o la pelle, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua corrente. Se necessario consultare il medico.
Evitare l'uso per periodi prolungati sulla stesa zona di pelle. A causa della corrosività del medicinale si possono verificare notevoli ustioni nelle zone di applicazioni non controllate.
Se applicato con batuffolo di cotone eliminare da questo l'eccesso di liquido su un materiale assorbente.
Usare il medicinale in locali adeguatamente aerati indossando indumenti protettivi, guanti in gomma, occhiali e mascherina.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Non usare con basi forti, alcoolati e ammine perché si può sviluppare un forte calore.

Avvertenze speciali
Gravidanza
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'acido tricloroacetico in donne in gravidanza. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Se utilizzato secondo le modalità d'uso, il medicinale viene assorbito in modo trascurabile e quindi non determina effetti sistemici. Studi condotti su animali, in cui è stato somministrato per via orale, hanno evidenziato una tossicità riproduttiva Pertanto, è necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.
Allattamento
Non sono disponibili dati sull'utilizzo dell'acido tricloroacetico durante l'allattamento e non è noto se tale principio attivo venga escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché l'assorbimento del farmaco può ritenersi trascurabile, è molto improbabile che quantità rilevanti raggiungano il latte materno.
È necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente

Dose, modo e tempo di somministrazione
Applicare sulla parte interessata della cute, utilizzando un bastoncino ricoperto di cotone.

Occorre particolare cautela per evitare il contatto con le zone circostanti all'area trattata, che devono essere opportunamente protette. Non ci sono indicazioni relative all'uso di acido tricloroacetico nei bambini.

Sovradosaggio
L'eccessiva applicazione del medicinale può provocare gravi ustioni.
Esposizione acuta
L'ingestione accidentale può provocare irritazione e corrosione gastrointestinale, con forti dolori alla bocca, gola e addome, vomito violento, ematemesi e diarrea.
Un'inalazione acuta può causare tosse, soffocamento, capogiri e debolezza seguiti da dispnea, edema polmonare, espettorato schiumoso, cianosi, ipotensione, tachicardia e aumento dei globuli rossi e dell'ematocrito.
Esposizione cronica
L'inalazione cronica può causare erosione dello smalto dentale, necrosi della mandibola, irritazione bronchiale, tosse cronica, attacchi frequenti di polmonite e disturbi gastrointestinali.
La formazione e l'accumulo di acido tricloroacetico può causare l'encefalopatia da solvente riscontrata in alcuni pazienti esposti cronicamente al tricloroetilene.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di acido tricloroacetico ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di acido tricloroacetico ***<nome ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, l'acido tricloroacetico ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
A causa della corrosività del prodotto si possono verificare notevoli ustioni nelle zone di applicazione.
Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

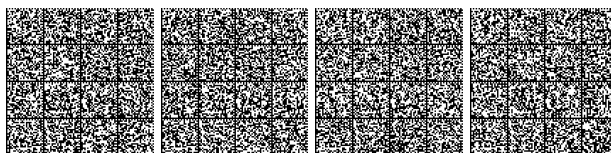
Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Composizione
100 ml contengono:
Principio attivo: acido tricloroacetico 50 g
Eccipienti: acqua depurata

Forma Farmaceutica E Contenuto
Soluzione cutanea
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare Dell'autorizzazione All'immissione In Commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI – PICCOLI VOLUMI (<100 ml)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Acqua per preparazioni iniettabili ***<nome ditta>***

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Acqua sterile ed apirogena per preparazioni iniettabili.
Esaminata in condizioni ottimali di visibilità, è limpida, incolore ed esente da particelle in sospensione.
Non deve contenere agenti antimicrobici o altri additivi.

3. FORMA FARMACEUTICA
Solvente per uso parenterale

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Allestimento di preparazioni iniettabili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Utilizzare per soluzioni, diluizioni o sospensioni estemporanee di medicamenti iniettabili o di altre preparazioni sterili.
Scegliere il volume da impiegare in base alle esigenze di diluizione della preparazione iniettabile.

4.3 Controindicazioni
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le controindicazioni, si rimanda al paragrafo 4.3 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo al farmaco che si intende somministrare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Usare subito dopo l'apertura del contenitore. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. L'eventuale residuo non può essere utilizzato.
La somministrazione continua può causare sovraccarico idrico, stato congestizio e riduzione di concentrazione degli elettroliti; la somministrazione continua senza aggiunta di potassio può causare ipokaliemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le interazioni con altri medicinali, si rimanda al paragrafo 4.5 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo al farmaco che si intende somministrare.

4.6 Gravidanza e allattamento
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le precauzioni da adottare in caso di gravidanza e allattamento, si rimanda al paragrafo 4.6 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo al farmaco che si intende somministrare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per gli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari, si rimanda al paragrafo 4.7 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo al farmaco che si intende somministrare.

4.8 Effetti indesiderati
Disturbi del metabolismo e della nutrizione
La somministrazione continua può causare sovraccarico idrico, stato congestizio e riduzione di concentrazione degli elettroliti
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per gli effetti indesiderati, si rimanda al paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo al farmaco che si intende somministrare.

4.9 Sovradosaggio
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per il sovradosaggio, si rimanda al paragrafo 4.9 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo al farmaco che si intende somministrare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: solventi e diluenti, comprese le soluzioni detergenti, codice ATC: V07AB
L'acqua per preparazioni iniettabili è acqua distillata sterile, esente da pirogeni, destinata all'impiego di preparazioni per uso parenterale. Si ottiene per distillazione di acqua potabile, purificata o distillata in un distillatore di vetro neutro, quarzo o metallo dotato di un dispositivo che eviti lo sgocciolamento; la prima porzione del distillato viene scartata, mentre il rimanente viene raccolto in contenitori idonei chiusi e successivamente sterilizzati al calore per evitare qualsiasi contaminazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le proprietà farmacocinetiche, si rimanda al paragrafo 5.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo al farmaco che si intende somministrare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per i dati preclinici di sicurezza, si rimanda al paragrafo 5.3 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto" relativo al farmaco che si intende somministrare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L'acqua per preparazioni iniettabili non deve contenere agenti antimicrobici o altri additivi.

6.2 Incompatibilità

L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le incompatibilità, si rimanda al paragrafo 6.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo al farmaco che si intende somministrare.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare di AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare precauzione

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione con il farmaco da somministrare, si rimanda al paragrafo 6.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto del farmaco che si intende somministrare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare di AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare di AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare di AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare di AIC>

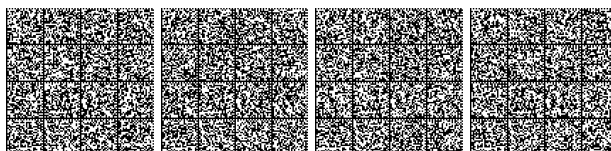
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Acqua per preparazioni iniettabili *<nome ditta>*

Categoria farmacoterapeutica

Solventi e diluenti, comprese le soluzioni detergenti

Indicazioni terapeutiche
Allestimento di preparazioni iniettabili.

Controindicazioni
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le controindicazioni, si rimanda al paragrafo "effetti indesiderati" del foglio illustrativo relativo al farmaco che si intende somministrare.

Precauzioni per l'uso
Usare subito dopo l'apertura del contenitore. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. L'eventuale residuo non può essere utilizzato.
La somministrazione continua può causare sovraccarico idrico, stato congestizio e riduzione di concentrazione degli elettroliti; la somministrazione continua senza aggiunta di potassio può causare ipokaliemia (diminuzione della concentrazione del potassio nel sangue).

Interazioni
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le interazioni con altri medicinali, si rimanda al paragrafo "interazioni" del foglio illustrativo relativo al farmaco che si intende somministrare.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le precauzioni da adottare in caso di gravidanza e allattamento, si rimanda al foglio illustrativo relativo al farmaco che si intende somministrare.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per gli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari, si rimanda al foglio illustrativo relativo al farmaco che si intende somministrare.

Dose, modo e tempo di somministrazione
Utilizzare per soluzioni, diluizioni o sospensioni estemporanee di medicamenti iniettabili o di altre preparazioni sterili.
Scegliere il volume da impiegare in base alle esigenze di diluizione della preparazione iniettabile.
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per le incompatibilità, si rimanda al foglio illustrativo relativo al farmaco che si intende somministrare.

Sovradosaggio
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per il sovradosaggio, si rimanda al foglio illustrativo relativo al farmaco che si intende somministrare.

Effetti indesiderati
Disturbi del metabolismo e della nutrizione
La somministrazione continua può causare sovraccarico idrico, stato congestizio e riduzione di concentrazione degli elettroliti
L'acqua per preparazioni iniettabili rappresenta il veicolo per diversi farmaci, pertanto per gli effetti indesiderati, si rimanda al foglio illustrativo relativo al farmaco che si intende somministrare.

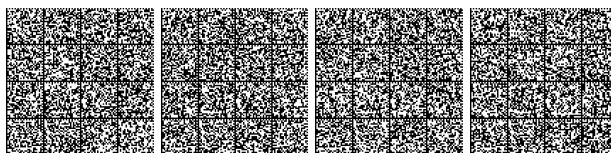
Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione con il farmaco da somministrare, si rimanda al foglio illustrativo del farmaco che si intende somministrare.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Composizione
Acqua sterile ed apirogena per preparazioni iniettabili.
Esaminata in condizioni ottimali di visibilità, è limpida, incolore ed esente da particelle in sospensione.
Non deve contenere agenti antimicrobici o altri additivi.

Forma farmaceutica e contenuto
Solvente per uso parenterale
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco
Determinazione AIFA del

ADRENALINA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Adrenalina ***<nome ditta>*** 0,5 mg/ml soluzione iniettabile
Adrenalina ***<nome ditta>*** 1 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Adrenalina ***<nome ditta>*** *0,5 mg/ml soluzione iniettabile*
Ogni fiala contiene
Principio attivo: *adrenalina 0,5 mg (come tartrato)*

Adrenalina ***<nome ditta>*** *1 mg/ml soluzione iniettabile*
Ogni fiala contiene
Principio attivo: *adrenalina 1 mg (come tartrato)*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile.
Soluzione limpida, priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Shock anafilattico o angioedema.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti e adolescenti (12-18 anni di età)
Una dose di 0,5–1 mg per somministrazione intramuscolare, da ripetersi ogni 10 minuti, considerando la pressione sanguigna e le pulsazioni, fino ai primi segni di miglioramento.
Nel caso in cui il paziente sia in condizioni gravi ed esistano dubbi riguardo l'assorbimento in seguito a somministrazione intramuscolare, l'adrenalina può essere somministrata lentamente per via endovenosa ad una dose di 0,5 mg con una velocità di infusione pari a 100 mcg/min, usando una diluizione 1:10.000 (ad esempio, diluizione 1:10 ml nel caso di una siringa).
Adolescenti prepuberali o a ridotto accrescimento
Utilizzare dosi ridotte della metà (250 mcg).
Bambini (età inferiore a 12 anni)
Fino a 6 mesi: 50 mcg per somministrazione intramuscolare.
Da 6 mesi a 6 anni: 120 mcg per somministrazione intramuscolare (dosaggio per bambini robusti; per bambini sottopeso usare metà di questa dose)
Da 6 anni a 12 anni: 250 mcg per somministrazione intramuscolare
Nel caso in cui il bambino sia in condizioni gravi ed esistano dubbi riguardo l'assorbimento in seguito a somministrazione intramuscolare, l'adrenalina può essere somministrata molto lentamente per via endovenosa ad una dose di 10 mcg/kg usando una diluizione 1:10000 (ad esempio diluizione 1:10 ml nel caso di una siringa). È necessario un costante monitoraggio per assicurarsi che sia utilizzata la corretta intensità.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Pazienti in stato di shock (ad eccezione dello shock anafilattico).
Patologie cardiache organiche.
Ipertrofia cardiaca.
Aritmie cardiache.
Danno cerebrale organico.
Arteriosclerosi cerebrale.
Glaucoma ad angolo chiuso.
L'adrenalina non deve essere somministrata in corso di anestesia generale con cloroformio, tricloroetilene o ciclopropano e deve essere usata con cautela con altri anestetici alogenati (es. alotano).
L'adrenalina non deve essere usata in alcune aree, come dita e lingua, durante l'anestesia locale perché la vasocostrizione può causare necrosi dei tessuti.
L'adrenalina non deve essere usata durante il secondo stadio del travaglio (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
L'iniezione intramuscolare di adrenalina nelle natiche deve essere evitata a causa del rischio di necrosi tissutale.
L'uso prolungato di adrenalina può portare ad una grave acidosi metabolica a causa di un alta concentrazione ematica di acido lattico.
L'adrenalina deve essere somministrata con cautela nei pazienti anziani, nei pazienti affetti da diabete mellito o da malattie cardiovascolari e nei soggetti ipersensibili alle amine simpaticomimetiche.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***
La soluzione di adrenalina contiene sodio metabisolfito, un solfito che può causare reazioni di tipo allergico inclusi sintomi anafilattici o fatali o episodi asmatici gravi nei pazienti suscettibili. La presenza di un solfito in questo medicinale non deve impedire la somministrazione del farmaco per il trattamento di reazioni allergiche gravi o situazioni di emergenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
L'adrenalina non deve essere somministrata contemporaneamente a:
- altri agenti simpaticomimetici, a causa della possibilità di effetti additivi e conseguente aumento di tossicità;
- alfa e beta-bloccanti. Gli effetti cardiaci e broncodilatatori dell'adrenalina sono antagonizzati dai beta-bloccanti, come il propranololo; l'effetto ipertensivo e di vasocostrizione è antagonizzato dagli alfa-bloccanti, come la fentolamina, e dai derivati della segale cornuta (diidroergotossina) per le loro proprietà alfa-bloccanti e D_2-agoniste.
- Anestetici generali (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni). La somministrazione di adrenalina in pazienti che hanno ricevuto ciclopropano o anestetici alogenati, può causare aritmie gravi, incluse contrazioni ventricolari premature, tachicardia o fibrillazione.
- Glicosidi cardioattivi a dosi elevate poiché possono predisporre il cuore alle aritmie.
- Antidepressivi triciclici (es. imipramina), alcuni antistaminici (es. difenidramina, tripelennamina e desclorfeniramina) e gli ormoni tiroidei possono potenziare le azioni dell'adrenalina, specialmente riguardo al cronotropismo e al batmotropismo.
- Fenotiazine: l'adrenalina non deve essere utilizzata per neutralizzare il collasso circolatorio o l'ipotensione causata dalle fenotiazine poiché causa un ulteriore abbassamento pressorio.
- Insulina e altri agenti ipoglicemizzanti poichè l'adrenalina può determinare iperglicemia. Può essere richiesto un aumento del dosaggio di insulina o di ipoglicemizzanti orali.
- Clonidina: a causa dell'aumento del rischio di ipertensione.
- Dopexamina: può aumentare l'effetto dell'adrenalina.
- Entacapone: può aumentare l'azione dell'adrenalina.
- Antipsicotici: antagonizzano l'effetto ipertensivo dei simpaticomimetici.
- Doxapram: a causa dell'aumento del rischio di ipertensione.
- Ergotamina e metisergide: a causa di un aumento del rischio di ergotismo.
- Ossitocina: a causa dell'aumento dell'effetto vasopressorio e rischio di ipertensione.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
Non vi sono studi adeguati riguardo l'uso di adrenalina in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva quando somministrata a dosi 25 volte superiori rispetto a quelle utilizzate nell'uomo. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.
L'adrenalina inibisce le contrazioni uterine spontanee o indotte dall'ossitocina e può ritardare il secondo stadio del travaglio. Al dosaggio sufficiente a ridurre le contrazioni uterine, il farmaco può causare un prolungamento dell'atonia uterina con emorragie. Se usato durante la gravidanza, l'adrenalina può causare anossia fetale.
Per questa ragione l'adrenalina per via parenterale non deve essere somministrata durante il secondo stadio del travaglio. L'adrenalina deve essere usata durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.
Allattamento
L'adrenalina viene escreta nel latte materno. Pertanto, l'allattamento deve essere evitato quando si somministra adrenalina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'adrenalina organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie cardiache
Cardiopalmo
Tachicardia

Aritmie cardiache potenzialmente letali

Patologia del sistema nervoso
Rigidità
Agitazione
Cefalea
Tremore
Vertigini
Stordimento
Nervosismo
Insonnia
Eccitabilità
Debolezza
Aggravamento o induzione di stati di agitazione psicomotoria
Disorientamento
Perdita della memoria
Sensazione di panico
Allucinazioni

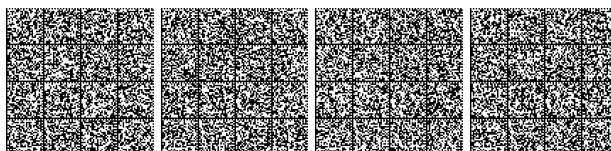
Distrurbi psichiatrici
Tendenze suicide od omicide
Stati psicotici

Patologie gastrointestinali
Nausea
Vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Sudorazione
Pallore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Difficoltà respiratoria
Apnea.

4.9 Sovradosaggio
Sintomi
Le manifestazioni del sovradosaggio acuto da adrenalina sono caratterizzate da un rapido incremento della pressione sistolica e diastolica che può portare anche a emorragia cerebrovascolare o di altro distretto e a emiplegia, particolarmente nell'anziano.
Inoltre, un sovradosaggio del farmaco può causare bradicardia transitoria seguita da tachicardia e può causare potenziali aritmie cardiache fatali. Possono anche verificarsi insufficienza renale, acidosi metabolica ed edema polmonare.
Trattamento
Il trattamento dell'intossicazione acuta prevede la somministrazione di un agente alfa-bloccante ad azione rapida, come la fentolamina, seguito da un beta-bloccante, come il propranololo, per contrastare l'effetto pressorio e aritmogeno dell'adrenalina. Per controllare la crisi ipertensiva possono essere usati il nitroprussiato di sodio e i nitriti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Adrenergici e dopaminergici, adrenalina, codice ATC: C01CA24
L'adrenalina è un agonista dei recettori α- e β-adrenergici, caratterizzato da una modesta selettività nei confronti dei recettori α_1 e α_2 e da una marcata selettività nei confronti dei recettori β_2 rispetto ai β_1. I principali effetti dell'adrenalina sono: aumento della pressione arteriosa sistolica, aumento della frequenza cardiaca accompagnata da aumento della gittata, broncodilatazione, vasodilatazione a livello della muscolatura scheletrica e vasocostrizione cutanea, aumento della glicemia e dei livelli ematici di acidi grassi liberi e di colesterolo (LDL), rilasciamento della muscolatura gastrointestinale e riduzione del tono dell'utero e delle contrazioni durante l'ultimo mese di gravidanza e il travaglio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'adrenalina agisce rapidamente dopo somministrazione intramuscolare. L'assorbimento attraverso i tessuti sottocutanei avviene lentamente a causa della vasocostrizione locale in sede di iniezione; la velocità di assorbimento è aumentata dal calore e dal massaggio.

Distribuzione

L'adrenalina è rapidamente distribuita nel cuore, milza, numerosi tessuti ghiandolari e nervi adrenergici. Il legame con le proteine plasmatiche è circa il 50%.

Le concentrazioni plasmatiche di adrenalina in condizioni normali sono 30-160 ng/l.

L'adrenalina attraversa la placenta, ma non la barriera ematoencefalica; si ritrova anche nel latte materno.

Metabolismo

L'adrenalina, oltre ad essere metabolizzata, è soggetta anche ad un meccanismo di uptake a livello delle terminazioni nervose. L'adrenalina in circolo è metabolizzata nel fegato e in altri tessuti ad azione di due enzimi, le catecol-O-metiltransferasi (COMT) e le monoaminoossidasi (MAO). I metaboliti principali sono la metanefrina e l'acido 3-metossi-4-idrossimandelico (acido vanillilmandelico), entrambi inattivi.

Eliminazione

Il 40% di una dose parenterale di adrenalina viene escreto nelle urine come metanefrina, un altro 40% come acido vanillilmandelico, il 7% come 3-metossi-4- idrossifenoglicole, il 2% come acido 3,4-diidrossimandelico e la restante parte come derivati acetilati. Questi metaboliti vengono escreti principalmente sotto forma di solfati o di glucuronidi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

L'adrenalina è incompatibile con sostanze ossidanti e con alcali (sodio bicarbonato, alogeni, permanganati, cromati, nitrati, nitriti, e sali di metalli facilmente riducibili come ferro, rame e zinco). L'adrenalina può essere aggiunta a soluzione fisiologica, ma è incompatibile con sodio cloruro al 5%; la sua stabilità in glucosio al 5% decresce quando il pH della soluzione supera il valore di 5,5.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Adrenalina <*nome ditta*> 0,5 mg/ml soluzione iniettabile
Adrenalina <*nome ditta*> 1 mg/ml soluzione iniettabile

Categoria farmaco terapeutica
Adrenergici e dopaminergici, adrenalina

Indicazioni terapeutiche
Shock anafilattico o angioedema.

Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Pazienti in stato di shock (ad eccezione dello shock anafilattico).
Patologie cardiache organiche.
Ipertrofia cardiaca.
Aritmie cardiache.
Danno cerebrale organico.
Arteriosclerosi cerebrale.
Glaucoma ad angolo chiuso.
L'adrenalina non deve essere somministrata in corso di anestesia generale con cloroformio, tricloroetilene o ciclopropano e deve essere usata con cautela con altri anestetici alogenati (es. alotano).
L'adrenalina non deve essere usata in alcune aree, come dita e lingua, durante l'anestesia locale perché la vasocostrizione può causare necrosi dei tessuti.
L'adrenalina non deve essere usata durante il secondo stadio del travaglio (vedere Avvertenze speciali).

Precauzioni per l'uso
L'iniezione intramuscolare di adrenalina nelle natiche deve essere evitata a causa del rischio di necrosi tissutale.
L'uso prolungato di adrenalina può portare ad una grave acidosi metabolica a causa di un alta concentrazione ematica di acido lattico.
L'adrenalina deve essere somministrata con cautela nei pazienti anziani, nei pazienti affetti da diabete mellito o da malattie cardiovascolari e nei soggetti ipersensibili alle amine simpaticomimetiche.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
L'adrenalina non deve essere somministrata contemporaneamente a:

- altri agenti simpaticomimetici, a causa della possibilità di effetti additivi e conseguente aumento di tossicità;
- alfa e beta-bloccanti. Gli effetti cardiaci e broncodilatatori dell'adrenalina sono antagonizzati dai beta-bloccanti, come il propranololo; l'effetto ipertensivo e di vasocostrizione è antagonizzato dagli alfa-bloccanti, come la fentolamina, e dai derivati della segale cornuta (diidroergotossina) per le loro proprietà alfa-bloccanti e D2-agoniste.
- Anestetici generali (vedere Controindicazioni). La somministrazione di adrenalina in pazienti che hanno ricevuto ciclopropano o anestetici alogenati, può causare aritmie gravi, incluse contrazioni ventricolari premature, tachicardia o fibrillazione.
- Glicosidi cardioattivi a dosi elevate poiché possono predisporre il cuore alle aritmie.
- Antidepressivi triciclici (es. imipramina), alcuni antistaminici (es. difenidramina, tripelennamina e desclorfeniramina) e gli ormoni tiroidei possono potenziare le azioni dell'adrenalina, specialmente riguardo al cronotropismo e al batmotropismo.
- Fenotiazine: l'adrenalina non deve essere utilizzata per neutralizzare il collasso circolatorio o l'ipotensione causata dalle fenotiazine poiché causa un ulteriore abbassamento pressorio.
- Insulina e altri agenti ipoglicemizzanti poichè l'adrenalina può determinare iperglicemia. Può essere richiesto un aumento del dosaggio di insulina o di ipoglicemizzanti orali.
- Clonidina: a causa dell'aumento del rischio di ipertensione.
- Dopexamina: poiché può aumentare l'effetto dell'adrenalina.
- Entacapone: può aumentare l'azione dell'adrenalina.
- Antipsicotici: poiché antagonizzano l'effetto ipertensivo dei simpaticomimetici.
- Doxapram: a causa dell'aumento del rischio di ipertensione.
- Ergotamina e metisergide: a causa di un aumento del rischio di ergotismo.
- Ossitocina: a causa dell'aumento dell'effetto vasopressorio e rischio di ipertensione.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
Gravidanza
Non vi sono studi adeguati riguardo l'uso di adrenalina in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva quando somministrata a dosi 25 volte superiori rispetto a quelle utilizzate nell'uomo. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.
L'adrenalina inibisce le contrazioni uterine spontanee o indotte dall'ossitocina e può ritardare il secondo stadio del travaglio. Al dosaggio sufficiente a ridurre le contrazioni uterine, il farmaco può causare un prolungamento dell'atonia uterina con emorragie. Se usato durante la gravidanza, l'adrenalina può causare anossia fetale.
Per questa ragione l'adrenalina per via parenterale non deve essere somministrata durante il secondo stadio del travaglio. L'adrenalina deve essere usata durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.
Allattamento
L'adrenalina viene escreta nel latte materno. Pertanto, l'allattamento deve essere evitato quando si somministra adrenalina.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***
La soluzione di adrenalina contiene sodio metabisolfito, un solfito che può causare reazioni di tipo allergico inclusi sintomi anafilattici o fatali o episodi asmatici gravi nei pazienti suscettibili. La presenza di un solfito in questo medicinale non deve impedire la somministrazione del farmaco per il trattamento di reazioni allergiche gravi o situazioni di emergenza.

Dose modo e tempo di somministrazione
Adulti e adolescenti (12-18 anni di età)
Una dose di 0,5–1 mg per somministrazione intramuscolare, da ripetersi ogni 10 minuti, considerando la pressione sanguigna e le pulsazioni, fino ai primi segni di miglioramento.
Nel caso in cui il paziente sia in condizioni gravi ed esistano dubbi riguardo l'assorbimento in seguito a somministrazione intramuscolare, l'adrenalina può essere somministrata lentamente per via endovenosa ad una dose di 0,5 mg con una velocità di infusione pari a 100 mcg/min, usando una diluizione 1:10.000 (ad esempio, diluizione 1:10 ml nel caso di una siringa).
Adolescenti prepuberali o a ridotto accrescimento
Utilizzare dosi ridotte della metà (250 mcg).
Bambini (età inferiore a 12 anni)
Fino a 6 mesi: 50 mcg per somministrazione intramuscolare.
Da 6 mesi a 6 anni: 120 mcg per somministrazione intramuscolare (dosaggio per bambini robusti; per bambini sottopeso usare metà di questa dose)
Da 6 anni a 12 anni: 250 mcg per somministrazione intramuscolare
Nel caso in cui il bambino sia in condizioni gravi ed esistano dubbi riguardo l'assorbimento in seguito a somministrazione intramuscolare, l'adrenalina può essere somministrata molto lentamente per via endovenosa ad una dose di 10 mcg/kg usando una diluizione 1:10000 (ad esempio diluizione 1:10 ml nel caso di una siringa). È necessario un costante monitoraggio per assicurarsi che sia utilizzata la corretta intensità.
L'adrenalina è incompatibile con sostanze ossidanti e con alcali (sodio bicarbonato, alogeni, permanganati, cromati, nitrati, nitriti, e sali di metalli facilmente riducibili come ferro, rame e zinco). L'adrenalina può essere aggiunta a soluzione fisiologica, ma è incompatibile con sodio cloruro al 5%; la sua stabilità in glucosio al 5% decresce quando il pH della soluzione supera il valore di 5,5.

Sovradosaggio
Sintomi
Le manifestazioni del sovradosaggio acuto da adrenalina sono caratterizzate da un rapido incremento della pressione sistolica e diastolica che può portare anche a emorragia cerebrovascolare o di altro distretto e a emiplegia, particolarmente nell'anziano.
Inoltre, un sovradosaggio del farmaco può causare bradicardia transitoria seguita da tachicardia e può causare potenziali aritmie cardiache fatali. Possono anche verificarsi insufficienza renale, acidosi metabolica ed edema polmonare.
Trattamento
Il trattamento dell'intossicazione acuta prevede la somministrazione di un agente alfa-bloccante ad azione rapida, come la fentolamina, seguito da un beta-bloccante, come il propranololo, per contrastare l'effetto pressorio e aritmogeno dell'adrenalina. Per controllare la crisi ipertensiva possono essere usati il nitroprussiato di sodio e i nitriti.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Adrenalina ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Adrenalina ***<nome ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, Adrenalina ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'adrenalina. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie cardiache
Cardiopalmo
Tachicardia
Aritmie cardiache potenzialmente letali

Patologia del sistema nervoso
Rigidità
Agitazione
Cefalea
Tremore
Vertigini
Stordimento
Nervosismo
Insonnia
Eccitabilità
Debolezza
Aggravamento o induzione di stati di agitazione psicomotoria
Disorientamento
Perdita della memoria
Sensazione di panico
Allucinazioni

Distrurbi psichiatrici
Tendenze suicide od omicide
Stati psicotici

Patologie gastrointestinali
Nausea
Vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Sudorazione
Pallore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Difficoltà respiratoria
Apnea.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare a temperatura inferiore a 25°C
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

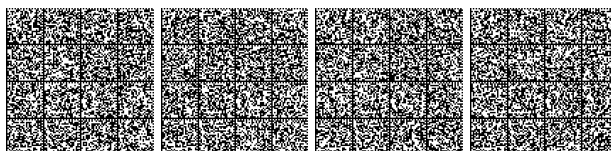
Composizione
Adrenalina **<nome ditta>** *0,5 mg/ml soluzione iniettabile*
Ogni fiala contiene
Principio attivo: *adrenalina 0,5 mg (come tartrato)*
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Adrenalina **<nome ditta>** *1 mg/ml soluzione iniettabile*
Ogni fiala contiene
Principio attivo: *adrenalina 1 mg (come tartrato)*
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Soluzione iniettabile
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione In Commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

ALOPERIDOLO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** 2 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene
Principio attivo: aloperidolo 2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Forme resistenti di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche. L'impiego del medicinale ad alte dosi va limitato alla terapia delle forme resistenti di: sindromi di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche.
Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Le posologie suggerite sono solo indicative in quanto il dosaggio è strettamente individuale e varia in funzione della risposta del paziente (età, condizione cliniche del paziente, natura e gravità delle patologie, risposta terapeutica, tollerabilità del medicinale). Ciò significa che nella fase acuta è spesso necessario un progressivo incremento delle dosi, seguito da una graduale riduzione nella fase di mantenimento, così da stabilire la dose minima efficace. Le dosi elevate devono essere somministrate solo ai pazienti che hanno risposto in modo poco soddisfacente ai dosaggi più bassi.

ADULTI

1. **Come neurolettico**
   fase acuta: episodi acuti di schizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusione acuta, sindrome di Korsakoff, paranoia acuta:
   5-10 mg per uso intramuscolare da ripetere ogni ora fino al raggiungimento di un adeguato controllo dei sintomi e comunque fino ad un massimo di 60 mg/die.
   Nella fase cronica è consigliabile la terapia orale
2. **Nel controllo dell'agitazione psico-motoria**
   fase acuta: mania, demenza, alcoolismo, disturbi della personalità e comportamentali, singhiozzo, movimenti coreiformi, tics, balbuzie: 5-10 mg per uso intramuscolare
   Nella fase cronica è consigliabile la terapia orale
3. **Come antiemetico**
   nel vomito di origine centrale: 5 mg per uso intramuscolare
   Nella profilassi del vomito postoperatorio: 2,5-5 mg per uso intramuscolare alla fine dell'intervento.

ANZIANI

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

BAMBINI E ADOLESCENTI (fino a 18 anni di età)

La soluzione iniettabile non è indicata per bambini e adolescenti

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Stati comatosi, pazienti fortemente depressi dall'alcool o da altre sostanze attive sul sistema nervoso centrale, depressioni endogene senza agitazione, morbo di Parkinson.
Astenie, nevrosi e stati spastici dovuti a lesioni dei gangli della base (emiplegia, sclerosi a placche, ecc.).
Malattie cardiache clinicamente significative (ad es: recente infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca scompensata, aritmie trattate con medicinali antiaritmici appartenenti alle classi IA e III).
Prolungamento intervallo QTc.
Soggetti con storia familiare di aritmia o torsione di punta.
Ipopotassemia non corretta.
Concomitante uso di farmaci che prolungano il QTc.
Gravidanza accertata o presunta, allattamento
Bambini e adolescenti (fino a 18 anni di età)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effettuare un ECG di base prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.3).
Effettuare un monitoraggio dell'ECG nel corso della terapia, sulla base delle condizioni cliniche del paziente.
Nel corso della terapia, ridurre il dosaggio se si osserva un prolungamento del QT e interrompere se il QTc è >500ms.
Si raccomanda un controllo periodico degli elettroliti.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
Sono stati riportati rari casi di morte improvvisa in pazienti psichiatrici trattati con farmaci antipsicotici.
Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con farmaci antipsicotici. Spesso i pazienti trattati con farmaci antipsicotici presentano fattori di rischio acquisiti per TEV; pertanto devono essere identificati tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante la terapia con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** e devono essere intraprese misure preventive.

<u>Aumento della mortalità nelle persone anziane con demenza</u>

Dati ottenuti da due ampi studi osservazionali hanno dimostrato che nelle persone anziane con demenza trattate con antipsicotici il rischio di morte è lievemente aumentato rispetto alle persone non trattate. Non ci sono dati a sufficienza per stimare esattamente l'entità del rischio e non è nota la causa dell'aumentato rischio.
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** non è autorizzato per il trattamento dei disturbi del comportamento correlati a demenza.
Pazienti anziani affetti da psicosi correlata a demenza trattati con farmaci antipsicotici mostrano un aumentato rischio di morte.
Pazienti anziani affetti da psicosi correlata a demenza trattati con farmaci antipsicotici mostrano un aumentato rischio di morte. L'analisi di diciassette studi clinici controllati verso placebo (durata modale di 10 settimane), prevalentemente in pazienti in terapia con farmaci antipsicotici atipici, ha rivelato un rischio di morte compreso tra 1,6 e 1,7 volte maggiore in pazienti trattati con farmaco rispetto ai trattati con placebo. Nel corso di uno studio clinico controllato della durata di 10 settimane con un farmaco tipico il tasso di mortalità è stato di circa il 4,5% nei pazienti trattati con farmaco rispetto a circa il 2,6 % nel gruppo placebo. Sebbene le cause di morte erano varie, la maggior parte dei decessi è sembrata essere di natura cardiovascolare (ad esempio insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o di natura infettiva (ad esempio polmonite). Studi osservazionali suggeriscono che, come gli antipsicotici atipici, il trattamento con antipsicotici convenzionali può aumentare la mortalità. In tale ambito non è chiaro se l'aumentata mortalità osservata negli studi osservazionali possa essere attribuita agli antipsicotici o al contrario ad alcune caratteristiche dei pazienti.

Effetti cardiovascolari

Con aloperidolo sono stati riportati molto raramente casi di prolungamento dell'intervallo QT e/o aritmie ventricolari, in aggiunta a rari casi di morte improvvisa. Essi possono verificarsi più frequentemente con alti dosaggi di farmaco e in pazienti predisposti.
Dal momento che nel corso della terapia con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT, si raccomanda cautela nei pazienti con condizioni che predispongono ad un prolungamento del QT (sindrome da QT prolungato, ipokalemia, squilibrio elettrolitico, farmaci che causano prolungamento del QT, malattie cardiovascolari, storia familiare di prolungamento del QT) soprattutto se ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** viene somministrato per via parenterale (vedere paragrafo 4.5).
Il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e/o di aritmie ventricolari può aumentare con dosi elevate (vedere paragrafi 4.8 e 4.9) o quando il medicinale è somministrato per via parenterale, particolarmente per via endovenosa. Un ECG deve essere effettuato per monitorare il prolungamento dell'intervallo QT e la presenza di aritmie cardiache serie se ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** viene somministrato per via endovenosa.
Sono state inoltre riportate tachicardia e ipotensione in pazienti occasionali.

Sindrome neurolettica maligna

Come gli altri farmaci antipsicotici, anche ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** è stato associato a sindrome neurolettica maligna: una risposta rara ed idiosincrasica caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare generalizzata, instabilità autonomica, stato di coscienza alterato. L'ipertermia è spesso un sintomo precoce di tale sindrome. Il trattamento antipsicotico deve essere sospeso immediatamente e devono essere istituite appropriate terapie di supporto ed un attento monitoraggio.

Discinesia tardiva

Come per tutti i farmaci antipsicotici, può comparire discinesia tardiva in alcuni pazienti in terapia a lungo termine o dopo sospensione della terapia. Tale sindrome è principalmente caratterizzata da movimenti ritmici involontari della lingua, del viso, della bocca o della mandibola. Le manifestazioni possono essere permanenti in alcuni pazienti. La sindrome può essere mascherata con la ripresa del trattamento, con l'aumento del dosaggio o passando ad un altro antipsicotico. Il trattamento deve essere interrotto appena possibile.

Sintomi extrapiramidali
Come per tutti i neurolettici, possono insorgere sintomi extrapiramidali, ad esempio tremore, rigidità, ipersalivazione, bradicinesia, acatisia, distonia acuta.
Farmaci antiparkinson anticolinergici possono essere prescritti se necessario, ma non devono essere usati routinariamente come misura preventiva. Se è necessario il trattamento concomitante con farmaci antiparkinson deve essere protratto dopo la sospensione di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***, se la loro escrezione è più rapida rispetto a quella di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***, allo scopo di evitare lo sviluppo o l'aggravamento di sintomi extrapiramidali. Il medico deve considerare il possibile aumento della pressione intraoculare dovuta ai farmaci anticolinergici, inclusi gli agenti antiparkinson, quando somministrati in concomitanza con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** .
Attacchi epilettici/Convulsioni
È stata riportata l'insorgenza di attacchi epilettici scatenati da ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***. Si raccomanda cautela nei pazienti epilettici e in condizioni che predispongono alle convulsioni (ad esempio sospensione dell'alcool e danno cerebrale).
Effetti epatobiliari
Dato che ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** è metabolizzato dal fegato, si raccomanda cautela in pazienti con malattia epatica. Sono stati riportati casi isolati di anomalie nella funzionalità epatica o epatiti, più spesso colestatiche.
Effetti sul sistema endocrino
La tiroxina può facilitare la tossicità di Aloperidolo. La terapia antipsicotica in pazienti con ipertiroidismo deve essere intrapresa solo con grande cautela e deve essere sempre accompagnata da una terapia per raggiungere uno stato eutiroideo.
Gli effetti ormonali degli antipsicotici neurolettici includono iperprolattinemia, che può causare galattorrea, ginecomastia e oligo- o amenorrea. Sono stati riportati casi molto rari di ipoglicemia e di Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH.
Considerazioni aggiuntive
Nella schizofrenia, la risposta al trattamento con farmaci antipsicotici può essere ritardata. Anche se i farmaci vengono sospesi, la ripresa dei sintomi può non apparire visibile per diverse settimane o mesi. Sintomi acuti da sospensione inclusi nausea, vomito e insonnia sono stati descritti molto raramente dopo improvvisa interruzione di alte dosi di farmaci antipsicotici. Può anche verificarsi una ricaduta psicotica, per cui si consiglia una sospensione graduale. Come per tutti gli antipsicotici ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** non deve essere usato in monoterapia nei casi in cui la depressione è predominante. ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può essere associato a farmaci antidepressivi nelle condizioni in cui coesistono depressione e psicosi.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Come per gli altri antipsicotici, utilizzare cautela nel prescrivere aloperidolo insieme con altri farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QT.
L'aloperidolo segue diverse vie metaboliche tra cui la glucuronidazione ed il sistema del citocromo P450 (in particolare CYP 3A4 o CYP 2D6). L'inibizione di queste vie metaboliche da parte di un altro farmaco o una diminuzione dell'attività enzimatica del CYP 2D6 può provocare l'aumento della concentrazione di aloperidolo e un aumento del rischio di eventi avversi tra cui il prolungamento del QT.
In studi di farmacocinetica sono stati riportati incrementi della concentrazione di aloperidolo da lievi a moderati se somministrato assieme a farmaci substrati o inibitori degli isoenzimi CYP 3A4 o CYP 2D6 come itraconazolo, nefazodone, buspirone, venlafaxina, alprazolam, fluvoxamina, chinidina, fluoxetina, sertalina, clorpromazina e prometazina. Una diminuzione dell'attività enzimatica del CYP 2D6 può causare un aumento delle concentrazioni di aloperidolo. Sono stati osservati aumenti del QTc quando l'aloperidolo è stato somministrato con una combinazione degli inibitori metabolici ketoconazolo (400 mg/die) e paroxetina (20 mg/die). In questo caso può essere necessario ridurre la dose di aloperidolo.
Bisogna utilizzare cautela quando si somministra aloperidolo in combinazione con farmaci che possono provocare squilibrio elettrolitico.
Effetti di altri farmaci su aloperidolo
Quando alla terapia con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** è aggiunto il trattamento prolungato con induttori enzimatici come carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, può verificarsi una significativa diminuzione dei livelli plasmatici di aloperidolo. Perciò, durante il trattamento combinato, la dose di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** deve essere aggiustata se necessario. Dopo la sospensione di tali farmaci può essere necessario ridurre il dosaggio di aloperidolo.
Sodio valproato, farmaco noto come inibitore della glucuronidazione, non influenza i livelli plasmatici di aloperidolo.
Effetti di aloperidolo su altri farmaci
Come tutti i neurolettici, ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può potenziare l'azione depressiva sul SNC di altri farmaci compresi alcool, ipnotici, sedativi o forti analgesici.

E' stato inoltre riferito un potenziamento di tali effetti in caso di associazione con metildopa.
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può antagonizzare l'azione dell'adrenalina e di altri agenti simpaticomimetici ed invertire l'effetto ipotensivo degli agenti di blocco adrenergico, quale, per es., la guanetidina.
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può diminuire gli effetti antiparkinsoniani della levodopa.
Aloperidolo è un inibitore del CYP 2D6.
Non somministrare in concomitanza con farmaci che prolungano il QT come ad esempio alcuni antiaritmici della classe IA (es. chinidina, disopiramide e procainamide) e della classe III (es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, altri antipsicotici e alcuni antimalarici (es. chinina e meflochina) ed inoltre la moxifloxacina. Questa lista è da considerarsi solo indicativa e non esaustiva.
Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazione degli elettroliti.
Deve essere evitato l'uso concomitante di diuretici, in particolare di quelli che possono causare ipopotassiemia.
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** inibisce il metabolismo degli antidepressivi triciclici, aumentandone così i livelli plasmatici.
Altre forme di interazione
In rari casi, durante l'uso concomitante di litio e ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** sono stati riportati i seguenti sintomi: encefalopatia, sintomi extrapiramidali, discinesia tardiva, sindrome neurolettica maligna, disordini del tronco encefalico, sindrome cerebrale acuta e coma. La maggior parte di questi sintomi erano reversibili. Rimane controverso se tali sintomi siano correlabili alla co-somministrazione o se siano invece la manifestazione di un distinto episodio clinico. Non di meno, si raccomanda che, in pazienti trattati contemporaneamente con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** e litio, la terapia venga immediatamente interrotta qualora compaiano questi sintomi.
E' stata riportata un'azione antagonista sull'effetto dell'anticoagulante fenindione.

4.6. Gravidanza e allattamento
Studi condotti sugli animali hanno mostrato un effetto teratogeno di aloperidolo (vedere paragrafo 5.3).
In neonati esposti nell'utero ad aloperidolo durante l'ultimo trimestre della gravidanza sono stati osservati sintomi extrapiramidali reversibili.
Da non impiegarsi in caso di gravidanza accertata o presunta, né durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può determinare sedazione e ridotta attenzione, soprattutto con le dosi più alte e all'inizio del trattamento; questi effetti possono essere potenziati dall'alcool. I pazienti devono essere avvisati di non guidare autoveicoli o usare macchinari durante il trattamento, fino a che non sia accertata la loro reattività al farmaco.

4.8. Effetti indesiderati
In corso di trattamento con aloperidolo sono stati segnalati gli effetti indesiderati elencati di seguito, con le seguenti frequenze:

Molto comune	$\geq$ 1/10
Comune	$\geq$ 1/100 e < 1/10
Non comune	$\geq$ 1/1000 e < 1/100
Raro	$\geq$ 1/10000 e < 1/1000
Molto raro	< 1/10000 inclusi i casi isolati

Patologie del sistema emolifopoietico	
Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazione anafilattica, ipersensibilità
Patologie endocrine	
Molto raro	Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi della nutrizione e del metabolismo	
Molto raro	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	
Molto raro	Disordini psicotici, agitazione, stato confusionale, depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso	
Molto raro	Convulsioni, mal di testa
Patologie cardiache	

Molto raro	Torsade de pointes (torsione di punta), fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, extrasistole
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Broncospasmo, laringospasmo, edema laringeo, dispnea
Patologie Gastrointestinali	
Molto raro	Vomito, nausea
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Insufficienza epatica acuta, epatite, colestasi, ittero, anomalie nei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro	Vasculite leucocitoclastica, dermatite esfoliativa, orticaria, reazioni di fotosensibilità, rash, prurito, iperidrosi
Patologie renali ed urinarie	
Molto raro	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Molto raro	Priapismo, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto raro	Morte improvvisa, edema facciale, edema, iponatriemia, ipertermia
Esami diagnostici	
Molto raro	Elettrocardiogramma con QT prolungato, diminuzione di peso

Sono stati osservati con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** e altri farmaci della stessa classe casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e arresto cardiaco.
Casi molto rari di morte improvvisa.

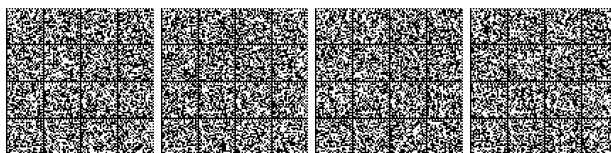
Sono stati riportati con farmaci antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda.
Frequenza non nota.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi:
Le manifestazioni da sovradosaggio sono quelle derivanti da una esaltazione degli effetti farmacologici noti e delle reazioni avverse. I sintomi principali sono: intense reazioni extrapiramidali, ipotensione e sedazione. Una reazione extrapiramidale si manifesta con rigidità muscolare e tremore generalizzato o localizzato.
In casi estremi, il paziente può manifestare uno stato comatoso con depressione respiratoria ed ipotensione arteriosa grave, tale da indurre uno stato simile allo shock. Da considerare inoltre il rischio di aritmie ventricolari possibilmente associate a prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma.
Trattamento:
Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento è principalmente di sostegno ma si consiglia comunque la lavanda gastrica o l'induzione del vomito (a meno che il paziente non sia sedato, in stato comatoso o in preda a convulsioni) seguiti dalla somministrazione di carbone attivo.
Nei pazienti in stato comatoso deve essere stabilita la pervietà delle vie aeree mediante tracheotomia o intubazione. La depressione respiratoria può richiedere la respirazione artificiale. L'ECG e i segni vitali devono essere monitorati fino al ripristino della normalità dell'ECG.
Aritmie gravi devono essere trattate con appropriate misure antiaritmiche.
L'ipotensione e il collasso circolatorio possono essere trattati mediante l'infusione endovenosa di liquidi, plasma o albumina concentrata o l'uso di agenti vasopressori quali dopamina o noradrenalina. Non si deve usare adrenalina dal momento che potrebbe causare ipotensione grave in presenza di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***.
In caso di reazioni extra-piramidali gravi devono essere somministrati, per via parenterale, farmaci anti-parkinson (p. es. benztropina mesilato: 1-2 mg im o ev).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotico, derivato del butirrofenone.
Codice ATC: N05AD01
L'aloperidolo è un neurolettico appartenente al gruppo dei butirrofenoni. L'aloperidolo è un potente antagonista della dopamina; ha affinità simile per tutti i sottotipi recettoriali della dopamina: è quindi un

antagonista dopaminergico non selettivo. Il farmaco ha anche attività antagonista verso i recettori alfa-adrenergici, mentre non presenta attività antistaminergica o anticolinergica.
Si ritiene che l'effetto del farmaco sul delirio e le allucinazioni sia legato all'antagonismo dopaminergico a livello delle regioni mesocorticali e limbica.
L'antagonismo a livello dei gangli basali è probabilmente la causa degli effetti collaterali motori di tipo extrapiramidale (distonia, acatisia e parkinsonismo).
L'aloperidolo presenta un efficace effetto sedativo psicomotorio che contribuisce all'azione favorevole sulla mania ed altre sindromi da agitazione.
L'aloperidolo si è mostrato utile anche nel trattamento del dolore cronico, un effetto forse dovuto all'azione a livello limbico.
Gli effetti antidopaminergici più periferici spiegano l'attività contro nausea e vomito (antagonismo a livello della *chemoreceptor trigger zone, CTZ*), l'aumentato rilascio di prolattina (tramite l'antagonismo nei confronti dell'attività di inibizione, mediata dalla dopamina, del rilascio della prolattina da parte dell'adenoipofisi) ed il rilasciamento degli sfinteri gastrointestinali.

5.2. Proprietà farmacocinetiche
<da completare a cura del titolare AIC>

5.3. Dati preclinici di sicurezza
<da completare a cura del titolare AIC>

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.2. Incompatibilità
Non pertinente

6.3. Periodo di validità
<da completare a cura del titolare AIC>

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>

6.5. Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

ALOPERIDOLO *<nome ditta>* 2 mg/ ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Antipsicotico derivato del butirrofenone.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Forme resistenti di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche. L'impiego del medicinale ad alte dosi va limitato alla terapia delle forme resistenti di: sindromi di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche.
Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.

CONTROINDICAZIONI
Ipersensibilità al principio attivo o ad un qualsiasi degli eccipienti.
Stati comatosi, pazienti fortemente depressi dall'alcool o da altre sostanze attive sul sistema nervoso centrale, depressioni endogene senza agitazione, morbo di Parkinson.
Astenie, nevrosi e stati spastici dovuti a lesioni dei gangli della base (emiplegia, sclerosi a placche, ecc.).
Gravidanza accertata o presunta, allattamento
Bambini e adolescenti (fino a 18 anni di età)
Malattie cardiache clinicamente significative (ad es: recente infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca scompensata, aritmie trattate con medicinali antiaritmici appartenenti alle classi IA e III).
Prolungamento intervallo QTc.
Soggetti con storia familiare di aritmia o torsione di punta.
Ipopotassemia non corretta.
Concomitante uso di farmaci che prolungano il QTc.

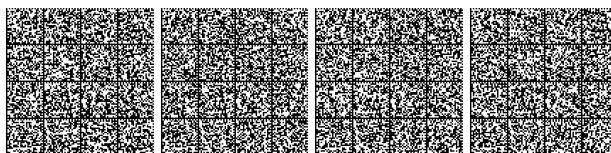
PRECAUZIONI PER L'USO
Sono stati riportati rari casi di morte improvvisa in pazienti psichiatrici trattati con farmaci antipsicotici, tra cui ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***.
Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.
Effettuare un ECG di base prima di iniziare il trattamento (vedere "Controindicazioni").
Effettuare un monitoraggio dell'ECG nel corso della terapia, sulla base delle condizioni cliniche del paziente.
Nel corso della terapia, ridurre il dosaggio se si osserva un prolungamento del QT e interrompere se il QTc è >500ms.
Si raccomanda un controllo periodico degli elettroliti.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** deve essere somministrato con prudenza nei seguenti casi:
- se il paziente o qualcun altro nella famiglia ha una storia di formazione di coaguli di sangue (trombi), in quanto medicinali come questi sono stati associati con la formazione di coaguli di sangue
- pazienti cardiopatici gravi, per possibile transitoria ipotensione arteriosa e/o comparsa di dolore anginoso (non usare in tal caso adrenalina in quanto il ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può bloccare l'attività ipertensiva con ulteriore riduzione paradossa della pressione) e, comunque, in soggetti anziani o depressi
- pazienti epilettici e in condizioni predisponenti alle convulsioni (per es. astinenza da alcool, danni cerebrali), poiché è stato riportato che ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può stimolare convulsioni
  - pazienti con allergie note o con una storia di reazioni allergiche a farmaci o con affezioni leucopenizzanti
  - durante la fase maniacale delle psicosi cicliche per la possibilità di un rapido cambiamento dell'umore verso la depressione
  - poichè l'aloperidolo è metabolizzato nel fegato, si consiglia di somministrarlo con cautela in pazienti con insufficienza epatica
- in caso di contemporanea terapia antiparkinson, quest'ultima deve essere proseguita dopo la sospensione del ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***, che ha un più lungo tempo di eliminazione, allo scopo di evitare la comparsa o il peggioramento di sintomi extrapiramidali. Il medico deve considerare la possibilità di un aumento della pressione endo-oculare nei casi in cui ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** viene somministrato insieme con farmaci anticolinergici, compresi gli antiparkinson
- la tiroxina può facilitare la tossicità di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***. Pertanto il prodotto dovrebbe essere somministrato con grande cautela in pazienti con ipertiroidismo. La terapia antipsicotica in questi ultimi dovrebbe essere accompagnata da un adeguato trattamento tireostatico
- nella schizofrenia, la risposta al trattamento con farmaci antipsicotici può essere ritardata. Anche quando i farmaci vengono sospesi, la ripresa dei sintomi può non apparire visibile per diverse settimane o mesi
- sintomi acuti da sospensione inclusi nausea, vomito e insonnia sono stati descritti molto raramente dopo improvvisa interruzione di alte dosi di farmaci antipsicotici. Può anche verificarsi una ricaduta psicotica, per cui si consiglia una sospensione graduale
- ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** non dovrebbe essere usato in monoterapia nei casi in cui la depressione è predominante. ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può essere associato a farmaci antidepressivi nelle condizioni in cui coesistono depressione e psicosi

Il farmaco deve essere somministrato sotto il controllo del medico psichiatra.
Il paziente deve consultare il proprio medico per essere istruito sulla più corretta modalità di somministrazione del farmaco.

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Non somministrare in concomitanza con farmaci che prolungano il QT come ad esempio alcuni antiaritmici della classe IA (es. chinidina, disopiramide e procainamide) e della classe III (es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, altri antipsicotici e alcuni antimalarici (es. chinina e meflochina) ed inoltre la moxifloxacina. Questa lista è da considerarsi solo indicativa e non esaustiva.
In studi di farmacocinetica sono stati riportati incrementi della concentrazione di aloperidolo da lievi a moderati se somministrato assieme a farmaci come itraconazolo, nefazodone, buspirone, venlafaxina, alprazolam, fluvoxamina, chinidina, fluoxetina, sertalina, clorpromazina e prometazina. Sono stati osservati aumenti del QTc quando l'aloperidolo è stato somministrato in combinazione con gli inibitori metabolici ketoconazolo (400 mg/die) o paroxetina (20 mg/die). In questo caso potrebbe essere necessario ridurre la dose di aloperidolo.
Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.
Dovrebbe essere evitato l'uso concomitante di diuretici, in particolare di quelli che possono causare ipopotassiemia.
L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico al fine di evitare inattesi effetti indesiderati da interazione. Come tutti i neurolettici, ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può potenziare l'azione depressiva sul SNC di altri farmaci compresi alcool, ipnotici, sedativi o forti analgesici. E' stato inoltre riferito un potenziamento di tali effetti in caso di associazione con metildopa.
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può diminuire gli effetti antiparkinsoniani della levodopa.
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** inibisce il metabolismo degli antidepressivi triciclici, aumentandone i livelli plasmatici.
Il trattamento cronico con attivatori enzimatici come carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, in associazione con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** causa una riduzione significativa dei livelli plasmatici di aloperidolo; pertanto, in caso di trattamento concomitante, la dose di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** dovrebbe essere adeguatamente corretta. Dopo interruzione di questi farmaci, può essere necessario ridurre il dosaggio di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***.
In rari casi, durante l'uso concomitante di litio e ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** sono stati riportati i seguenti sintomi: encefalopatia, sintomi extrapiramidali, discinesia tardiva, sindrome neurolettica maligna, disordini del tronco encefalico, sindrome cerebrale acuta e coma. La maggior parte di questi sintomi erano reversibili. Rimane controverso se tali sintomi siano correlabili alla co-somministrazione o se siano invece la manifestazione di un distinto episodio clinico. Non di meno, si raccomanda che, in pazienti trattati contemporaneamente con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** e litio, la terapia venga immediatamente interrotta qualora compaiano questi sintomi.
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può antagonizzare l'azione dell'adrenalina e di altri agenti simpaticomimetici e invertire gli effetti ipotensivi degli agenti adrenergici quali, ad esempio, la guanetidina.
E' stata riportata un'azione antagonista sull'effetto dell'anticoagulante fenindione.

AVVERTENZE SPECIALI
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Sindrome Neurolettica Maligna
In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.
Con l'impiego di alcuni neurolettici maggiori, incluso il ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***, è stata segnalata la comparsa di casi di broncopolmonite, favoriti probabilmente dalla disidratazione per ridotta sensazione di sete, dalla emoconcentrazione e dalla ridotta ventilazione polmonare; la comparsa di tali sintomi, specie nell'anziano, richiede pronta ed adeguata terapia.

Gravidanza e allattamento
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere "Controindicazioni").

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può determinare sedazione e ridotta attenzione, soprattutto con le dosi più alte e all'inizio del trattamento; questi effetti possono essere potenziati dall'alcool. I pazienti dovrebbero essere avvisati di non guidare autoveicoli o usare macchinari durante il trattamento, fino a che non sia accertata la loro reattività al farmaco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

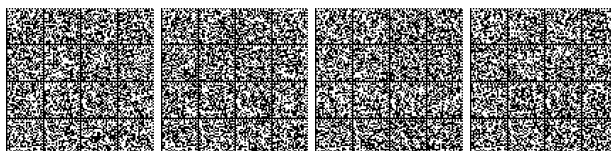
DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Le posologie suggerite sono solo indicative in quanto il dosaggio è strettamente individuale e varia in funzione della risposta del paziente. Ciò significa che nella fase acuta è spesso necessario un progressivo incremento delle dosi, seguito da una graduale riduzione nella fase di mantenimento, così da stabilire la dose minima efficace. Le dosi elevate devono essere somministrate solo ai pazienti che hanno risposto in modo insufficiente ai dosaggi più bassi.
ADULTI

1. **Come neurolettico**
   fase acuta: episodi acuti di schizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusione acuta, sindrome di Korsakoff, paranoia acuta:
   5-10 mg per uso intramuscolare da ripetere ogni ora fino al raggiungimento di un adeguato controllo dei sintomi e comunque fino ad un massimo di 60 mg/die.
   Nella fase cronica è consigliabile la terapia orale
2. **Nel controllo dell'agitazione psico-motoria**
   fase acuta: mania, demenza, alcoolismo, disturbi della personalità e comportamentali, singhiozzo, movimenti coreiformi, tics, balbuzie: 5-10 mg per uso intramuscolare
   Nella fase cronica è consigliabile la terapia orale
3. **Come antiemetico**
   nel vomito di origine centrale: 5 mg per uso intramuscolare
   Nella profilassi del vomito postoperatorio: 2,5-5 mg per uso intramuscolare alla fine dell'intervento.

ANZIANI
Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.
BAMBINI E ADOLESCENTI (fino a 18 anni di età)
La soluzione iniettabile non è indicata per bambini e adolescenti

SOVRADOSAGGIO
Sintomi:
Le manifestazioni da sovradosaggio sono quelle derivanti da una esaltazione degli effetti farmacologici noti e delle reazioni avverse. I sintomi principali sono: intense reazioni extrapiramidali, ipotensione e sedazione. Una reazione extrapiramidale si manifesta con rigidità muscolare e tremore generalizzato o localizzato.
In casi estremi, il paziente può manifestare uno stato comatoso con depressione respiratoria ed ipotensione arteriosa grave, tale da indurre uno stato simile allo shock. Da considerare inoltre il rischio di aritmie ventricolari possibilmente associate a prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma.
Trattamento:
Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento è principalmente di sostegno ma si consiglia comunque la lavanda gastrica o l'induzione del vomito (a meno che il paziente non sia sedato, in stato comatoso o in preda a convulsioni) seguiti dalla somministrazione di carbone attivo.
Nei pazienti in stato comatoso deve essere stabilita la pervietà delle vie aeree mediante tracheotomia o intubazione. La depressione respiratoria può richiedere la respirazione artificiale. L'ECG e i segni vitali devono essere monitorati fino al ripristino della normalità dell'ECG.
Aritmie gravi devono essere trattate con appropriate misure antiaritmiche.
L'ipotensione e il collasso circolatorio possono essere trattati mediante l'infusione endovenosa di liquidi, plasma o albumina concentrata o l'uso di agenti vasopressori quali dopamina o noradrenalina. Non si deve usare adrenalina dal momento che potrebbe causare ipotensione grave in presenza di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***.
In caso di reazioni extra-piramidali gravi devono essere somministrati, per via parenterale, farmaci anti-parkinson (p. es. benztropina mesilato: 1-2 mg im o ev).
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI ALOPERIDOLO ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'aloperidolo. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

- **Patologie del sistema nervoso:** disordini extrapiramidali, ipercinesia, tremore, ipertonia, distonia, sonnolenza, bradicinesia, vertigini, acatisia, discinesia, ipocinesia, discinesia tardiva, disfunzione motoria, contrazioni muscolari involontarie, sindrome neurolettica maligna, nistagmo, parkinsonismo, sedazione, convulsioni, mal di testa.
- **Patologie dell'occhio:** disturbi della visione, crisi di oculogiro, visione offuscata.
- **Patologie gastrointestinali:** costipazione, secchezza delle fauci, ipersecrezione salivare, vomito, nausea.
- **Patologie vascolari:** ipotensione ortostatica, ipotensione.
- **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:** disfunzione erettile, amenorrea, sensazione di fastidio al seno, dolore al seno, galattorrea, dismenorrea, disfunzione sessuale, disturbi mestruali, menorragia, priapismo, ginecomastia.
- **Esami diagnostici:** aumento di peso, elettrocardiogramma con QT prolungato, diminuzione di peso.
- **Patologie endocrine:** iperprolattinemia, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico.
- **Disturbi psichiatrici:** diminuzione della libido, perdita della libido, agitazione, disordini psicotici, stato confusionale, depressione, insonnia.
- **Patologie cardiache:** tachicardia, torsade de pointes (torsione di punta), fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, extrasistole.
- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** trisma, torcicollo, rigidità muscolare, spasmi muscolari, indolenzimento muscoloscheletrico, contrazioni muscolari.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** disturbi dell'andatura, morte improvvisa, edema facciale, edema, iponatriemia, ipertermia.
- **Patologie del sistema emolifopoietico:** agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia.
- **Disturbi del sistema immunitario:** reazione anafilattica, ipersensibilità.
- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** ipoglicemia.
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** broncospasmo, laringospasmo, edema laringeo, dispnea.
- **Patologie epatobiliari:** insufficienza epatica acuta, epatite, colestasi, ittero, anomalie nei test di funzionalità epatica.
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** vasculite leucocitoclastica, dermatite esfoliativa, orticaria, reazioni di fotosensibilità, rash, prurito, iperidrosi.

Possibili altri effetti indesiderati

- Coaguli di sangue (trombi) nelle vene particolarmente delle gambe (i sintomi includono gonfiore, dolore e arrossamento delle gambe), che possono spostarsi attraverso i vasi sanguigni nei polmoni causando dolore toracico e difficoltà respiratorie. Se si nota la presenza di uno qualsiasi di questi sintomi rivolgersi immediatamente al medico.

Ulteriori informazioni importanti

- Nelle persone anziane con demenza, è stato riportato un piccolo aumento nel numero delle morti per quei pazienti che assumevano antipsicotici rispetto a quelli che non ne assumevano.
- Pazienti anziani con demenza che richiedono il trattamento con ALOPERIDOLO per controllare il loro comportamento possono andare incontro ad un aumentato rischio di morte rispetto al non essere trattati
- Se ha avuto episodi di battito cardiaco irregolare (palpitazioni, vertigini, svenimenti), febbre alta, rigidità muscolare, respiro veloce, sudorazione anomala o diminuzione della lucidità mentale, contatti il suo medico immediatamente. Il suo corpo potrebbe star reagendo in modo non appropriato al medicinale
- Sono stati osservati con ALOPERIDOLO ***<nome ditta>*** e altri farmaci della stessa classe casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco. Casi molto rari di morte improvvisa.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
Ogni fiala contiene:
Principio attivo: aloperidolo 2 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

AMINOFILLINA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Aminofillina ***<nome ditta>*** 240 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una fiala contiene:
Principio attivo: aminofillina mg 240

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile per uso endovenoso

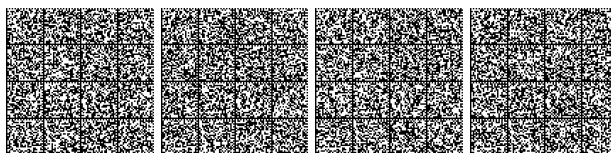
4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
- asma bronchiale;
- affezioni polmonari con componente spastica bronchiale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti
Il trattamento è riservato ai casi di grave asma bronchiale e si realizza attraverso l'infusione lenta di una soluzione ottenuta diluendo 480 mg di aminofillina (pari a 2 fiale da 240 mg/10 ml) in 50 ml di una soluzione per infusione che sia compatibile (ad esempio soluzione fisiologica, soluzione glucosata, soluzione levulosica).
La velocità di infusione della soluzione non dovrà superare 3,6 ml/minuto (pari a 25 mg di aminofillina/minuto).
La dose totale somministrata non potrà superare 0,8 ml/kg (pari a 5,6 mg di aminofillina/kg).
A questa infusione si potrà far seguire un'infusione di mantenimento ottenuta diluendo 240 mg di aminofillina (pari a 1 fiala da 240 mg/10 ml) in 500 ml di una soluzione per infusione (vedere sopra).
La velocità dell’infusione di mantenimento sarà di
- 1,9 ml/kg/ora (pari a 0,9 mg di aminofillina/kg/ora) negli adulti sotto i 50 anni, fumatori;
- 0,9 ml/kg/ora (pari a 0,45 mg/kg/ora) negli adulti sotto i 50 anni, non fumatori;
- 0,5 ml/kg/ora (pari a 0,25 mg/kg/ora) negli adulti con scompenso cardiaco o compromissione epatica.

In ogni caso la somministrazione endovenosa del medicinale dovrà essere eseguita con il paziente in clinostatismo e con controllata lentezza (15-20 minuti).
Bambini
Il dosaggio nei bambini di età inferiore ai 9 anni è 1 mg/kg/ora.

Non usare la soluzione se si sono separati i cristalli.
Iniettare lentamente.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità nota al principio attivo o verso altri derivati xantinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Infarto miocardico acuto, stati ipotensivi, allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
L’aminofillina non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri preparati xantinici; l'associazione tra aminofillina ed efedrina o altri simpaticomimetici broncodilatatori richiede cautela.
La fenitoina, altri farmaci anticonvulsivanti e il fumo di sigaretta possono aumentare la clearance della aminofillina con riduzione dell’emivita plasmatica. In questi casi può essere necessario aumentare il dosaggio dell’aminofillina.
Il medicinale deve essere somministrato con prudenza negli anziani, nei cardiopatici, negli ipertesi e nei pazienti con grave ipossiemia, ipertiroidismo, cuore polmonare cronico, insufficienza cardiaca congestizia, ulcera peptica e nei pazienti con gravi malattie renali ed epatiche.
Occorre estrema cautela in caso di uso nei bambini.
Numerosi fattori possono ridurre la clearance epatica della aminofillina con aumento dei livelli plasmatici del farmaco. Tra questi sono compresi l'età (neonati a termine e pre-termine, bambini al di sotto di 1 anno di età, ultrasessantenni che hanno una clearance ridotta), lo scompenso cardiaco congestizio, le affezioni ostruttive croniche del polmone, le infezioni concomitanti, la febbre (una temperatura di 39°C o superiore per 24 ore o più, o una temperatura inferiore ma per periodi più lunghi), ipotiroidismo, epatopatie (cirrosi, epatite acuta), edema polmonare acuto, sepsi, shock e la somministrazione contemporanea di alcuni farmaci (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”). In presenza di questi fattori, si raccomanda un

monitoraggio dei livelli ematici della aminofillina tenendo presente che i suoi valori terapeutici sono di 10-15 µg/ml e la dose minima tossica è di 20 µg/ml.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci che possono dimininuire la concentrazione ematica della aminofillina e di conseguenza ne diminuiscono l'efficacia: adenosina, barbiturici, butalbital, cannabis, carbamazepina, felodipina, fenitoina, fenobarbital, fumo di sigaretta, furosemide, iperico, isoniazide, isoproterenolo, nifedipina, pancuronio, primidone, rifampicina, rifapentina, ritonavir, sulfinpirazone, terbutalina.

Farmaci che possono aumentare la concentrazione ematica della aminofillina e di conseguenza ne aumentano la tossicità: acido pipemidico, albendazolo, allopurinolo, amiodarone, anagrelide, bupropione, cimetidina, claritromicina, clindamicina, contraccettivi orali, diltiazem, disulfiram, enoxacina, eritromicina, fluorochinoloni, fluvoxamina, furosemide, imipenem, interferoni (alfa-2a, alfa-2b), ipriflavone, isoniazide, isoprenalina, josamicina, lincomicina, macrolidi, metotressato, mexiletina, nifedipina, paroxetina, peginterferon alfa-2a, pentossifillina, propafenone, propanololo, ranitidina, riluzolo, rofecoxib, telitromicina, terapia anticoagulante orale, ticlopidina, troleandomicina, vaccino antiinfluenzale, verapamil.
La capsaicina aumenta l'assorbimento della aminofillina.
L'aminofillina aumenta l'escrezione del carbonato di litio e ne diminuisce la concentrazione ematica, può modificare la sensibilità e la tossicità dei derivati digitalici e delle amine simpatico-mimetiche, aumenta i livelli ematici della ropivacaina e del tacrolimus.
La somministrazione contemporanea dell'aminofillina e dei seguenti farmaci ne aumenta la tossicità: alotano (aumenta la tossicità cardiaca), epinefrina (aumenta la tossicità a livello del sistema nervoso centrale e gastrointestinale), ketamina (abbassa la soglia convulsiva).
L'aminofillina diminuisce l'efficacia delle benzodiazepine.
Le concentrazioni plasmatiche della aminofillina possono essere diminuite dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di Hypericum perforatum. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di Hypericum perforatum che, pertanto, non devono essere somministrate in concomitanza con aminofillina. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di Hypericum perforatum.
Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di Hypericum perforatum i livelli plasmatici di aminofillina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di Hypericum perforatum deve essere interrotta.
I livelli plasmatici di aminofillina possono aumentare con l'interruzione dell'assunzione di Hypericum perforatum. Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio di teofillina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Per quanto non siano stati rilevati effetti negativi della aminofillina sullo sviluppo del feto, l'impiego in gravidanza va limitato ai casi nei quali l'asma costituisca un serio pericolo per la madre.
Allattamento
L'uso di aminofillina è controindicato nell'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Aminofillina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della aminofillina organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie cardiache
Fibrillazione atriale
Bradiaritmia in caso di rapida somministrazione
Arresto cardiaco
Palpitazioni
Sincope
Tachiaritmia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Sindrome di Stevens-Johnson

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Aumento della escrezione urinaria di cortisolo libero

Diminuzione dei livelli di triidotironina
Ipoprotinemia
Aumento del glucosio ematico
Aumento dei livelli di acido urico
Alterazioni lipidiche

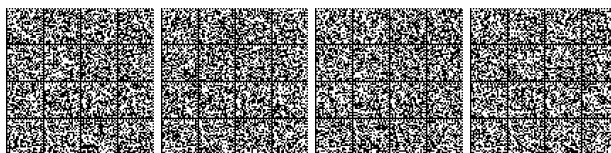
Patologie del sistema nervoso
Cefalea
Tremori
Insonnia
Emorragia intracranica
Capogiri
Convulsioni
Balbuzie

Disturbi psichiatrici
Irritabilità
Depressione
Ansia
Agitazione

Patologie renali e urinarie
Diuresi

4.9 Sovradosaggio
I primi sintomi da sovradosaggio sono costituiti da agitazione, tremore, confusione, vomito e tachicardia. In seguito si possono avere ematemesi, convulsioni, aritmia cardiaca e febbre. Crisi convulsive generalizzate tonico-cloniche e aritmie ventricolari gravi possono costituire i primi segni di intossicazione.
In caso di sovradosaggio, nella prima mezz'ora praticare lavaggio gastrico e somministrare emetici. In seguito, contro le manifestazioni tossiche del sistema nervoso centrale somministrare diazepam. Occorre inoltre assicurare un'adeguata assistenza respiratoria, controllare la pressione arteriosa e reidratare il paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico. Codice ATC: R03DA05
L'aminofillina è un medicinale di combinazione della teofillina con l'etilendiamina ed è molto più solubile in acqua della teofillina.
Essa pertanto risulta particolarmente adatta per la somministrazione parenterale.
Le proprietà farmacologiche del medicinale sono quindi riferibili interamente alla teofillina, la cui attività è prevalentemente correlata all'incremento di AMP-ciclico intracellulare che la stessa induce attraverso l'inattivazione dell'enzima fosfodiesterasi.
L'incremento dell'AMP-ciclico è direttamente correlato all'attività spasmolitica sulla muscolatura liscia bronchiale. Il conseguente miglioramento della funzione respiratoria dipende inoltre dall'intensa stimolazione del centro respiratorio bulbare, che si traduce in un aumento del ritmo e dell'ampiezza delle escursioni respiratorie. Più recentemente numerose indagini cliniche e sperimentali hanno dimostrato che la teofillina ha la capacità di svolgere anche un'azione inibente sull'attivazione dell'apparato microtubulare mastocitario, inibendo o riducendo la liberazione di mediatori chimici (istamina). Sul piano emodinamico, l'aminofillina riduce la pressione arteriosa sistemica e polmonare ed esercita effetti inotropo e cronotropo positivi, che si traducono in un aumento della gittata cardiaca. L'aumentato lavoro cardiaco comporta un aumento delle richieste metaboliche miocardiche, normalmente compensato da un incremento del flusso coronarico. L'aminofillina esercita un effetto diuretico legato all'aumento del flusso ematico renale e all'azione nel tubulo renale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
La somministrazione di aminofillina determina una rapida e completa distribuzione della teofillina nei vari distretti corporei.
<u>Distribuzione</u>
Volume di distribuzione: 450 ml/kg
Legame con le proteine: circa 40% nell'adulto. I neonati hanno una quantità doppia di teofillina libera rispetto agli adulti. La quantità di teofillina non legata alle proteine plasmatiche diminuisce con l'età, nei bambini di età maggiore di 10 anni tale differenze non è più presente.
<u>Metabolismo</u>
La teofillina nell'adulto viene principalmente metabolizzata a livello epatico dal citocromo P4501A2.

Eliminazione
La teofillina viene eliminata a livello renale: nell'adulto dal 10 al 13%, nei neonati da 0 a 3 mesi di età al 50%.
L'emivita, di circa 4 ore nel bambino, aumenta nell'adulto fino a 6,9 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Tossicità cronica: l'aminofillina fino a 100 mg/Kg/die è stata perfettamente tollerata per trattamento orale prolungato per 6 mesi nel ratto e nel cane: non sono state infatti messe in evidenza modificazioni dipendenti dal trattamento nel sangue e nei principali organi. La somministrazione di aminofillina può causare in alcuni animali una ipersensibilità alla etilendiamina, mentre in dosi tossiche provoca ipereccitabilità, tachipnea, talvolta convulsioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità
Soluzioni acide: l'aminofillina è incompatibile con le soluzioni fortemente acide (formazione di un precipitato).
E' stata identificata un'incompatibilità tra l'aminofillina e le seguenti soluzioni:
- fruttosio 10% in soluzione fisiologica,
- zucchero invertito 10%,
- zucchero invertito 10% in soluzione fisiologica,

e inoltre con:
amiodarone cloridrato, ampicillina, bleomicina solfato, calcio cloridrato, cefazolina, cefotaxime, clorpromazina, codeina fosfato, daunorubicina, doxorubicina, epinefrina, eritromicina gluceptato, insulina, isoprotenerolo idrocloridrato, metadone, morfina, ondansetron, ossitocina, papaverina, fenitoina, promazina, prometazina, warfarin, sulfametossazolo/trimetoprim.

6.3 Periodo di validità
<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Aminofillina *<nome ditta>* 240 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico

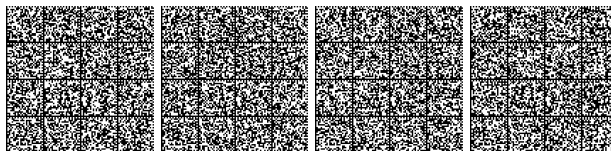
INDICAZIONI TERAPEUTICHE
- asma bronchiale;

- affezioni polmonari con componente spastica bronchiale.

CONTROINDICAZIONI
Ipersensibilità già nota verso la teofillina ed altri derivati xantinici.
Infarto miocardico acuto, stati ipotensivi, allattamento (vedere Avvertenze speciali).

PRECAUZIONI PER L'USO
L'aminofillina non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri preparati xantinici; l'associazione tra aminofillina ed efedrina o altri simpaticomimetici broncodilatatori richiede cautela.
La fenitoina, altri farmaci anticonvulsivanti e il fumo di sigaretta possono aumentare la clearance della aminofillina con riduzione dell'emivita plasmatica. In questi casi può essere necessario aumentare il dosaggio dell'aminofillina.
Il medicianle deve essere somministrato con prudenza negli anziani, nei cardiopatici, negli ipertesi e nei pazienti con grave ipossiemia, ipertiroidismo, cuore polmonare cronico, insufficienza cardiaca congestizia, ulcera peptica e nei pazienti con gravi malattie renali ed epatiche.
Occorre estrema cautela in caso di uso nei bambini.
Numerosi fattori possono ridurre la clearance epatica della aminofillina con aumento dei livelli plasmatici del farmaco. Tra questi sono compresi l'età (neonati a termine e pre-termine, bambini al di sotto di 1 anno di età, ultra sessantenni che hanno una clearance ridotta), lo scompenso cardiaco congestizio, le affezioni ostruttive croniche del polmone, le infezioni concomitanti, la febbre (una temperatura di 39° o superiore per 24 ore o più, o una temperatura inferiore ma per periodi più lunghi), ipotiroidismo, epatopatie (cirrosi, epatite acuta), edema polmonare acuto, sepsi, shock e la somministrazione contemporanea di alcuni farmaci (vedere paragrafo "Interazioni"). In presenza di questi fattori, si raccomanda un monitoraggio dei livelli ematici della aminofillina tenendo presente che i suoi valori terapeutici sono di 10-15 µg/ml e la dose minima tossica è di 20 µg/ml.

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
<u>Farmaci che possono dimininuire la concentrazione ematica della aminofillina e di conseguenza ne diminuiscono l'efficacia</u>: adenosina, barbiturici, butalbital, cannabis, carbamazepina, felodipina, fenitoina, fenobarbital, fumo di sigaretta, furosemide, iperico, isoniazide, isoproterenolo, nifedipina, pancuronio, primidone, rifampicina, rifapentina, ritonavir, sulfinpirazone, terbutalina.
<u>Farmaci che possono aumentare la concentrazione ematica della aminofillina e di conseguenza ne aumentano la tossicità</u>: acido pipemidico, albendazolo, allopurinolo, amiodarone, anagrelide, bupropione, cimetidina, claritromicina, clindamicina, contraccettivi orali, diltiazem, disulfiram, enoxacina, eritromicina, fluorochinoloni, fluvoxamina, furosemide, imipenem, interferoni (alfa-2a, alfa-2b), ipriflavone, isoniazide, isoprenalina, josamicina, lincomicina, macrolidi, metotressato, mexiletina, nifedipina, paroxetina, peginterferon alfa-2a, pentossifillina, propafenone, propanololo, ranitidina, riluzolo, rofecoxib, telitromicina, terapia anticoagulante orale, ticlopidina, troleandomicina, vaccino antiinfluenzale, verapamil.
La capsaicina aumenta l'assorbimento della <u>aminofillina</u>.
L'aminofillina aumenta l'escrezione del carbonato di litio e ne diminuisce la concentrazione ematica, può modificare la sensibilità e la tossicità dei derivati digitalici e delle amine simpatico-mimetiche, aumenta i livelli ematici della ropivacaina e del tacrolimus.
La somministrazione contemporanea dell'aminofillina e dei seguenti farmaci ne aumenta la tossicità: alotano (aumenta la tossicità cardiaca), epinefrina (aumenta la tossicità a livello del sistema nervoso centrale e gastrointestinale), ketamina (abbassa la soglia convulsiva).
L'aminofillina diminuisce l'efficacia delle benzodiazepine.
Le concentrazioni plasmatiche della aminofillina possono esser diminuite dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di Hypericum perforatum. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di Hypericum perforatum che, pertanto non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con aminofillina. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di Hypericum perforatum.
Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di Hypericum perforatum i livelli plasmatici di aminofillina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di Hypericum perforatum deve essere interrotta.
I livelli plasmatici di aminofillina potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di Hypericum perforatum. Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio di teofillina.

AVVERTENZE SPECIALI
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
Gravidanza
Per quanto non siano stati rilevati effetti negativi della aminofillina sullo sviluppo del feto, l'impiego in gravidanza va limitato ai casi nei quali l'asma costituisca un serio pericolo per la madre.

Allattamento
L'allattamento non è compatibile con la somministrazione di aminofillina.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Aminofillina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Adulti
Il trattamento è riservato ai casi di grave asma bronchiale e si realizza attraverso l'infusione lenta di una soluzione ottenuta diluendo 480 mg di aminofillina (pari a 2 fiale da 240 mg/10 ml) in 50 ml di una soluzione per infusione che sia compatibile (ad esempio soluzione fisiologica, soluzione glucosata, soluzione levulosica).
La velocità di infusione della soluzione non dovrà superare 3,6 ml/minuto (pari a 25 mg di aminofillina/minuto). La dose totale somministrata non potrà superare 0,8 ml/kg (pari a 5,6 mg di aminofillina/kg).
A questa infusione si potrà far seguire un'infusione di mantenimento ottenuta diluendo 240 mg di aminofillina (pari a 1 fiala da 240 mg/10 ml) in 500 ml di una soluzione per infusione (vedere sopra).
La velocità dell'infusione di mantenimento sarà di
- 1,9 ml/kg/ora (pari a 0,9 mg di aminofillina/kg/ora) negli adulti sotto i 50 anni, fumatori;
- 0,9 ml/kg/ora (pari a 0,45 mg/kg/ora) negli adulti sotto i 50 anni, non fumatori;
- 0,5 ml/kg/ora (pari a 0,25 mg/kg/ora) negli adulti con scompenso cardiaco o compromissione epatica.

In ogni caso la somministrazione endovenosa del prodotto dovrà essere eseguita con il paziente in clinostatismo e con controllata lentezza (15-20 minuti).
Bambini
Il dosaggio nei bambini di età inferiore ai 9 anni è 1 mg/kg/ora.

Non usare la soluzione se si sono separati i cristalli.
Iniettare lentamente.

L'aminofillina è incompatibile con le soluzioni fortemente acide (formazione di un precipitato).
E' stata identificata un'incompatibilità tra l'aminofillina e le seguenti soluzioni:
- fruttosio 10% in soluzione fisiologica,
- zucchero invertito 10%,
- zucchero invertito 10% in soluzione fisiologica,

e inoltre con:
amiodarone cloridrato, ampicillina, bleomicina solfato, calcio cloridrato, cefazolina, cefotaxime, clorpromazina, codeina fosfato, daunorubicina, doxorubicina, epinefrina, eritromicina gluceptato, insulina, isoprotenerolo idrocloridrato, metadone, morfina, ondansetron, ossitocina, papaverina, fenitoina, promazina, prometazina, warfarin, sulfametossazolo/trimetoprim.

SOVRADOSAGGIO
I primi sintomi da sovradosaggio sono costituiti da agitazione, tremore, confusione, vomito e tachicardia. In seguito si possono avere ematemesi, convulsioni, aritmia cardiaca e febbre. Crisi convulsive generalizzate tonico-cloniche e aritmie ventricolari gravi possono costituire i primi segni di intossicazione.
In caso di sovradosaggio, nella prima mezz'ora praticare lavaggio gastrico e somministrare emetici. In seguito, contro le manifestazioni tossiche del sistema nervoso centrale somministrare diazepam. Occorre inoltre assicurare un'adeguata assistenza respiratoria, controllare la pressione arteriosa e reidratare il paziente.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Aminofillina ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI AMINOFILLINA ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, Aminofillina ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'aloperidolo organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie cardiache
Fibrillazione atriale
Bradiaritmia in caso di rapida somministrazione
Arresto cardiaco
Palpitazioni

Sincope
Tachiaritmia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Sindrome di Stevens-Johnson

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Aumento della escrezione urinaria di cortisolo libero
Diminuzione dei livelli di triidotironina
Ipoprotinemia
Aumento del glucosio ematico
Aumento dei livelli di acido urico
Alterazioni lipidiche

Patologie del sistema nervoso
Cefalea
Tremori
Insonnia
Emorragia intracranica
Capogiri
Convulsioni
Balbuzie

Disturbi psichiatrici
Irritabilità
Depressione
Ansia
Agitazione

Patologie renali e urinarie
Diuresi

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

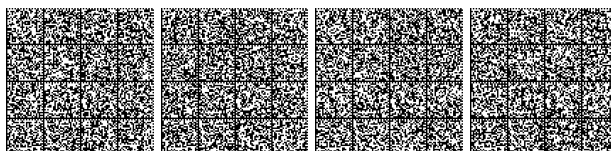
Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

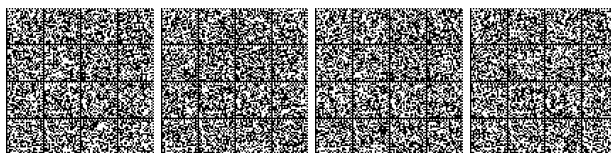
I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
Una fiala contiene:
Principio attivo: aminofillina mg 240
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Soluzione iniettabile per uso endovenoso
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

AMMONIO CLORURO

LARGHI VOLUMI

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Ammonio cloruro ***<nome della ditta>*** 0,89% soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
1000 ml contengono
Principio attivo: 8900 mg di ammonio cloruro
[mEq/l: (ammonio come H^+) 166,5; (Cl^-) 166,5] – [Osmolarità teorica: mOsm/l 333] – pH compreso tra 4.5 e 6.0

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione per infusione, sterile e apirogena.
Soluzione limpida, incolore e priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Acidificante sistemico in pazienti con alcalosi metabolica e nelle ipocloremie. Acidificante delle urine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti
La soluzione di ammonio cloruro deve essere somministrata per infusione endovenosa lenta.
La velocità di somministrazione nell'adulto non deve eccedere 5 ml per minuto
La dose dipende da età, peso, condizioni cliniche, quadro elettrolitico e deficit dei cloruri.
Bambini
Non ci sono indicazioni relative all’uso di ammonio cloruro nei bambini.

Usare la soluzione subito dopo l'apertura del contenitore. La soluzione deve essere utilizzata per una sola e ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo deve essere eliminato.

4.3 Controindicazioni
L’ammonio cloruro è controindicato in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- grave insufficienza epatica;
- grave insufficienza renale;
- alcalosi metabolica da vomito se associata a perdita di sodio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Deve essere usata particolare attenzione in caso di acidosi respiratoria e ipercapnia e scompenso cardiaco congestizio. Controllare i segni dell'eventuale tossicità dell’ammoniaca, quali sudorazione, pallore, irritazione gastrica, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.8). Monitorare il bilancio dei fluidi, gli elettroliti e l'equilibrio acido-base.
Non ci sono indicazioni relative all’uso di ammonio cloruro nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Le soluzioni di ammonio cloruro possono interagire con diversi medicinali a causa dell’acidifazione delle urine che può alterare i tempi di eliminazione di tali medicinali.
In particolare l’ammonio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:
- clorpropamide (ipoglicemizzante orale): l’ammonio cloruro può aumentare l’emivita e la biodisponibilità della clorpropamide causando ipoglicemia;
- flecainide (antiaritmico): l’acidificazione delle urine determinata dall’ammonio cloruro può aumentare l’escrezione renale della flecainide;
- metadone: l’acidificazione delle urine determinata dall’ammonio cloruro può aumentare l’escrezione renale del metadone.

Le soluzioni di ammonio cloruro possono essere incompatibili con altre soluzioni. Per l’elenco completo delle incompatibilità vedere paragrafo 6.2.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero limitato di gravidanza esposte indicano assenza di effetti indesiderati dell'ammonio cloruro sulla gravidanza o sulla salute del feto. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione massiva durante la fase terminale della gravidanza si può verificare acidosi nella madre e nel feto, senza che si verifichi distress respiratorio nel neonato.

È necessario usare cautela ti nel somministrare il medicinale a donne in gravidanza.

Allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di ammonio cloruro durante l'allattamento.

Occorre valutare il beneficio per la madre derivante dal trattamento e i potenziali rischi per il feto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le soluzioni di ammonio cloruro possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Infatti, l'ammonio cloruro può causare effetti indesiderati quali cefalea, sonnolenza, confusione mentale, perdita dell'orientamento.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'ammonio cloruro, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti indesiderati elencati.

La maggior parte degli effetti indesiderati sotto riportati sono caratteristici dell'acidosi che l'ammonio cloruro può determinare.

Alcuni degli effetti indesiderati si sono manifestati in casi in cui il farmaco non sia stato utilizzato secondo le modalità di somministrazione, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache
Aritmie cardiache
Bradicardia

Patologie vascolari
Tromboflebiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Pallore
Sudorazione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Febbre
Dolore al sito di iniezione
Infezioni al sito di iniezioni
Stravaso al sito di iniezione

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Disturbi dell'equilibrio acido/base
Ipokaliemia

Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrica
Nausea
Vomito
Sete

Patologie epatobiliari
Epatotossicità
Encefalopatia epatica

Patologie del sistema nervoso
Cefalea
Sonnolenza
Confusione mentale
Perdita dell'orientamento

Contrazioni muscolari locali o generalizzate
Convulsioni
Coma

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Iperventilazione

Patologie renali e urinarie
Urolitiasi

4.9 Sovradosaggio
Dosi elevate di ammonio cloruro possono causare acidosi e perdita di elettroliti con sintomi a carico di diversi apparati/sistemi dell'organismo (vedere paragrafo 4.8). Tale condizione può essere corretta tramite la somministrazione endovenosa di sodio bicarbonato o di sodio lattato, utili per l'acidosi, e con un sale di potassio per via orale, utile per l'ipokaliemia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico, codice ATC: B05BB01
L'ammonio cloruro ha un'azione acidificante. Quando lo ione ammonio viene convertito a urea, lo ione idrogeno che si libera reagisce con il bicarbonato e con altri tamponi dei fluidi corporei. Il risultato finale è che lo ione cloro sposta lo ione bicarbonato, il quale viene convertito a CO_2. Inolte, l'anione che si libera comporta acidosi metabolica e acidificazione delle urine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Distribuzione
L'ammonio si muove liberamente tra i muscoli e il plasma. La maggior parte di ammonio è presente sottoforma di ioni che entrano nei tessuti tramite trasporto attivo. I principali trasportatori sono l'alanina nel fegato e la glutammina nell'intestino e nel rene.
Metabolismo
Lo ione ammonio è convertito a urea nel fegato. Somministrando il farmaco per via parenterale si evita il metabolismo del fegato e una più alta quota di ammonio può raggiungere i tessuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Nono sono stati effettuati studi sull'attività cancerogena e mutagena dell'ammonio cloruro sull'uomo o su animali da laboratorio.
In ratti esposti ad ammonio cloruro in utero, non sono stati riscontrati effetti teratogeni.
In topi esposti ad alte dosi ammonio cloruro per via orale, sono stati riportati ridotta crescita della prole e malformazioni a carico delle dita. Tuttavia, non è chiaro se tali effetti siano dovuti al farmaco o all'acidosi metabolica e se sono rilevanti per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità
Le soluzioni di ammonio cloruro sono incompatibili con i seguenti medicinali:
- anileridina cloridrato
- clorotetraciclina cloridrato
- nitrofurantoina sodica
- novobiocina sodica
- sulfadiazina sodica
- warfarin sodico
- codeina fosfato
- destrano
- levorfanolo
- metadone
- alcali e loro carbonati
- sali di argento e di piombo.

L'uso di soluzioni di ammonio cloruro con dimenidrinato non è raccomandato.

6.3 Periodo di validità
<da completare a cura del titolare di AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Non refrigerare o congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare di AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare di AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare di AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Ammonio cloruro *<nome della ditta>* 0.89% soluzione per infusione

Categoria farmacoterapeutica
Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico

Indicazioni terapeutiche
Acidificante sistemico in pazienti conalcalosi metabolica e nelle ipocloremie.
Acidificante delle urine.

Controindicazioni
L'ammonio cloruro è controindicato in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- grave insufficienza epatica;
- grave insufficienza renale;
- alcalosi metabolica da vomito se associata a perdita di sodio.

Precauzioni per l'uso
Deve essere usata particolare attenzione in caso di acidosi respiratoria e ipercapnia e scompenso cardiaco congestizio. Controllare i segni dell'eventuale tossicità dell'ammoniaca, quali sudorazione, pallore, irritazione gastrica, nausea e vomito (vedere paragrafo Effetti Indesiderati). Monitorare il bilancio dei fluidi, gli elettroliti e l'equilibrio acido-base.
Non ci sono indicazioni relative all'uso di ammonio cloruro nei bambini.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Le soluzioni di ammonio cloruro potrebbero interagire con diversi medicinali a causa dell'acidifazione delle urine che potrebbe alterare i tempi di eliminazione di tali medicinali.
In particolare l'ammonio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:
- clorpropamide (ipoglicemizzante orale); l'ammonio cloruro può aumentare l'emivita e la biodisponibilità della clorpropamide causando ipoglicemia;
- flecainide (antiaritmico); l'acidificazione delle urine determinata dall'ammonio cloruro può aumentare l'escrezione renale della flecainide;
- metadone; l'acidificazione delle urine determinata dall'ammonio cloruro può aumentare l'escrezione renale del metadone.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
I dati su un numero limitato di gravidanza esposte indicano assenza di effetti indesiderati dell'ammonio cloruro sulla gravidanza o sulla salute del feto. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale.
In caso di esposizione massiccia durante la fase terminale della gravidanza si può verificare acidosi nella madre e nel feto, senza che si verifichi distress respiratorio nel neonato.
È necessario essere prudenti nel somministrare il medicinale a donne in gravidanza.
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di ammonio cloruro durante l'allattamento.
Occorre valutare il beneficio per la madre derivante dal trattamento e i potenziali rischi per il feto.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Le soluzioni di ammonio cloruro possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Infatti, l'ammonio cloruro può causare effetti indesiderati quali cefalea, sonnolenza, confusione mentale, perdita dell'orientamento.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

Dose, modo e tempo di somministrazione
Adulti
La soluzione di ammonio cloruro deve essere somministrata per infusione endovenosa lenta.
La velocità di somministrazione nell'adulto non deve eccedere 5 ml per minuto della soluzione.
La dose dipende da età, peso, condizioni cliniche, quadro elettrolitico e deficit dei cloruri.
Bambini
Non ci sono indicazioni relative all'uso di ammonio cloruro nei bambini.

Usare la soluzione subito dopo l'apertura del contenitore. La soluzione deve essere utilizzata per una sola e ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo deve essere eliminato.

Le soluzioni di ammonio cloruro sono incompatibili con i seguenti medicinali:
- anileridina cloridrato
- clorotetraciclina cloridrato
- nitrofurantoina sodica
- novobiocina sodica
- sulfadiazina sodica
- warfarin sodico
- codeina fosfato
- destrano
- levorfanolo
- metadone
- alcali e loro carbonati
- sali di argento e di piombo.

L'uso di soluzioni di ammonio cloruro con dimenidrinato non è raccomandato

Sovradosaggio
Dosi elevate di ammonio cloruro possono causare acidosi e perdita di elettroliti con sintomi a carico di diversi apparati/sistemi dell'organismo (per maggiori dettagli vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Tale condizione può essere corretta tramite la somministrazione endovenosa di sodio bicarbonato o di sodio lattato, utili per l'acidosi, e con un sale di potassio per via orale, utile per l'ipokaliemia.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di ammonio cloruro ***<nome della ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale".

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di ammonio cloruro ***<nome della ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, l'ammonio cloruro ***<nome della ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'ammonio cloruro. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati. La maggior parte degli effetti indesiderati sotto riportati sono caratteristici dell'acidosi che l'ammonio cloruro può determinare.

Alcuni degli effetti indesiderati si sono manifestati in casi in cui il farmaco non sia stato utilizzato secondo le modalità di somministrazione, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache
Aritmie cardiache
Bradicardia

Patologie vascolari
Tromboflebiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Pallore
Sudorazione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Febbre
Dolore al sito di iniezione
Infezioni al sito di iniezioni
Stravaso al sito di iniezione

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Disturbi dell'equilibrio acido/base
Ipokaliemia

Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrica
Nausea
Vomito
Sete

Patologie epatobiliari
Epatotossicità
Encefalopatia epatica

Patologie del sistema nervoso
Cefalea
Sonnolenza
Confusione mentale
Perdita dell'orientamento
Contrazioni muscolari locali o generalizzate
Convulsioni
Coma

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Iperventilazione

Patologie renali e urinarie
Urolitiasi

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare da parte del titolare di AIC>
Non refrigerare o congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
1000 ml contengono
Principio attivo: 8900 mg di ammonio cloruro
[mEq/l: (ammonio come H^+) 166.5; (Cl^-) 166,5] – [Osmolarità teorica: mOsm/l 333] – pH compreso tra 4.5 e 6.0
Eccipienti: Acqua per preparazioni iniettabili

Forma farmaceutica e contenuto
Soluzione per infusione endovenosa, sterile e apirogena.
Soluzione limpida, incolore e priva di particelle visibili.
<da completare da parte del titolare di AIC>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
<da completare da parte del titolare di AIC>

Produttore
<da completare da parte del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco
Determinazione AIFA del

PICCOLI VOLUMI

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Ammonio cloruro ***<nome della ditta>*** 3 mEq/ ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
10 ml contengono
Principio attivo: 1600 mg di ammonio cloruro
[mEq/10 ml: (NH_4^+) 30; (Cl^-) 30] – pH: compreso tra 4 e 6

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione per infusione endovenosa, sterile e apirogena.
Soluzione limpida, incolore e priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Acidificante sistemico in pazienti con alcalosi metabolica e nelle ipocloremie. Acidificante delle urine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti
Diluire la soluzione di ammonio cloruro in soluzione fisiologica fino ad ottenere una concentrazione dell'1%. La soluzione ricostituita di ammonio cloruro deve essere somministrata per infusione endovenosa lenta.
La velocità di somministrazione nell'adulto non deve eccedere 5 ml per minuto della soluzione ricostituita.
La dose dipende da età, peso, condizioni cliniche, quadro elettrolitico e deficit dei cloruri.
Bambini
Non ci sono indicazioni relative all'uso di ammonio cloruro nei bambini.

Soluzione concentrata da non iniettare come tale, ma solo dopo opportuna diluizione con soluzione fisiologica.
Utilizzare il medicinale subito dopo l'apertura del contenitore. Il medicinale deve essere utilizzato per una sola e ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

4.3 Controindicazioni
L'ammonio cloruro è controindicato in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- grave insufficienza epatica;
- grave insufficienza renale;
- alcalosi metabolica da vomito se associata a perdita di sodio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Deve essere usata particolare attenzione in caso di acidosi respiratoria e ipercapnia e scompenso cardiaco congestizio. Controllare i segni dell'eventuale tossicità dell'ammoniaca, quali sudorazione, pallore, irritazione gastrica, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.8). Monitorare il bilancio dei fluidi, gli elettroliti e l'equilibrio acido-base.
Somministrare con cautela in caso di gravidanza o allattamento (vedere paragrafo 4.6).
Non ci sono indicazioni relative all'uso di ammonio cloruro nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Le soluzioni di ammonio cloruro possono interagire con diversi medicinali a causa dell'acidifazione delle urine che può alterare i tempi di eliminazione di tali medicinali.
In particolare l'ammonio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:
- clorpropamide (ipoglicemizzante orale): l'ammonio cloruro può aumentare l'emivita e la biodisponibilità della clorpropamide causando ipoglicemia;
- flecainide (antiaritmico): l'acidificazione delle urine determinata dall'ammonio cloruro può aumentare l'escrezione renale della flecainide;
- metadone: l'acidificazione delle urine determinata dall'ammonio cloruro può aumentare l'escrezione renale del metadone.

Le soluzioni di ammonio cloruro possono essere incompatibili con altre soluzioni. Per l'elenco completo delle incompatibilità (vedere paragrafo 6.2).

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
I dati su un numero limitato di gravidanza esposte indicano assenza di effetti indesiderati dell'ammonio cloruro sulla gravidanza o sulla salute del feto. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).
In caso di esposizione massiva durante la fase terminale della gravidanza si può verificare acidosi nella madre e nel feto, senza che si verifichi distress respiratorio nel neonato.
È necessario usare cautela nel somministrare il medicinale a donne in gravidanza.
Allattamento
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di ammonio cloruro durante l'allattamento.
Occorre valutare il beneficio per la madre derivante dal trattamento e i potenziali rischi per il feto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Le soluzioni di ammonio cloruro possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Infatti, l'ammonio cloruro può causare effetti indesiderati quali cefalea, sonnolenza, confusione mentale, perdita dell'orientamento.

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'ammonio cloruro, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti indesiderati elencati.
La maggior parte degli effetti indesiderati sotto riportati sono caratteristici dell'acidosi che l'ammonio cloruro può determinare.
Alcuni degli effetti indesiderati si sono manifestati in caso di non adeguato impiego del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache
Aritmie cardiache
Bradicardia

Patologie vascolari
Tromboflebiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Pallore

Sudorazione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Febbre
Dolore al sito di iniezione
Infezioni al sito di iniezioni
Stravaso al sito di iniezione

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Disturbi dell'equilibrio acido/base
Ipokaliemia
Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrica
Nausea
Vomito
Sete

Patologie epatobiliari
Epatotossicità
Encefalopatia epatica

Patologie del sistema nervoso
Cefalea
Sonnolenza
Confusione mentale
Perdita dell'orientamento
Contrazioni muscolari locali o generalizzate
Convulsioni
Coma

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Iperventilazione

Patologie renali e urinarie
Urolitiasi

4.9 Sovradosaggio
Dosi elevate di ammonio cloruro possono causare acidosi e perdita di elettroliti con sintomi a carico di diversi apparati/sistemi dell'organismo (per maggiori dettagli vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Tale condizione può essere corretta tramite la somministrazione endovenosa di sodio bicarbonato o di sodio lattato, utili per l'acidosi, e con un sale di potassio per via orale, utile per l'ipokaliemia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico, codice ATC: B05BB01
L'ammonio cloruro ha un'azione acidificante. Quando lo ione ammonio viene convertito a urea, lo ione idrogeno che si libera reagisce con il bicarbonato e con altri tamponi dei fluidi corporei. Il risultato finale è che lo ione cloro sposta lo ione bicarbonato, il quale viene convertito a CO_2. Inolte, l'anione che si libera comporta acidosi metabolica e acidificazione delle urine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Distribuzione
L'ammonio si muove liberamente tra i muscoli e il plasma. La maggior parte di ammonio è presente sottoforma di ioni che entrano nei tessuti tramite trasporto attivo. I principali trasportatori sono l'alanina nel fegato e la glutammina nell'intestino e nel rene.
Metabolismo
Lo ione ammonio è convertito a urea nel fegato. Somministrando il farmaco per via parenterale si evita il metabolismo del fegato e una più alta quota di ammonio può raggiungere i tessuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Nono sono stati effettuati studi sull'attività cancerogena e mutagena dell'ammonio cloruro sull'uomo o su animali da laboratorio.
In ratti esposti ad ammonio cloruro in utero, non sono stati riscontrati effetti teratogeni.

In topi esposti ad alte dosi ammonio cloruro per via orale, sono stati riportati ridotta crescita della prole e malformazioni a carico delle dita. Tuttavia, non è chiaro se tali effetti siano dovuti al farmaco o all'acidosi metabolica e se sono rilevanti per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità
Le soluzioni di ammonio cloruro sono incompatibili con i seguenti medicinali:
- anileridina cloridrato
- clorotetraciclina cloridrato
- nitrofurantoina sodica
- novobiocina sodica
- sulfadiazina sodica
- warfarin sodico
- codeina fosfato
- destrano
- levorfanolo
- metadone
- alcali e loro carbonati
- sali di argento e di piombo.

L'uso di soluzioni di ammonio cloruro con dimenidrinato non è raccomandato.

6.3 Periodo di validità
<da completare a cura del titolare di AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Non refrigerare o congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare di AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
La soluzione può cristallizzare alle basse temperature, in tal caso occorre riportare la soluzione a temperatura ambiente in bagno d'acqua prima dell'uso.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare di AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Data determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Ammonio cloruro *<nome della ditta>* 3mEq/ml concentrato per soluzione per infusione

Categoria farmacoterapeutica
Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico

Indicazioni terapeutiche
Acidificante sistemico in pazienti conalcalosi metabolica e nelle ipocloremie.

Acidificante delle urine.

Controindicazioni
L'ammonio cloruro è controindicato in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- grave insufficienza epatica;
- grave insufficienza renale;
- alcalosi metabolica da vomito se associata a perdita di sodio.

Precauzioni per l'uso
Deve essere usata particolare attenzione in caso di acidosi respiratoria e ipercapnia e scompenso cardiaco congestizio. Controllare i segni dell'eventuale tossicità dell'ammoniaca, quali sudorazione, pallore, irritazione gastrica, nausea e vomito (vedere paragrafo Effetti Indesiderati). Monitorare il bilancio dei fluidi, gli elettroliti e l'equilibrio acido-base.
Non ci sono indicazioni relative all'uso di ammonio cloruro nei bambini.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Le soluzioni di ammonio cloruro possono interagire con diversi medicinali a causa dell'acidifazione delle urine che può alterare i tempi di eliminazione di tali medicinali.
In particolare l'ammonio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:
- clorpropamide (ipoglicemizzante orale): l'ammonio cloruro può aumentare l'emivita e la biodisponibilità della clorpropamide causando ipoglicemia;
- flecainide (antiaritmico): l'acidificazione delle urine determinata dall'ammonio cloruro può aumentare l'escrezione renale della flecainide;
- metadone: l'acidificazione delle urine determinata dall'ammonio cloruro può aumentare l'escrezione renale del metadone.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
I dati su un numero limitato di gravidanza esposte indicano assenza di effetti indesiderati dell'ammonio cloruro sulla gravidanza o sulla salute del feto. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).
In caso di esposizione massiva durante la fase terminale della gravidanza si può verificare acidosi nella madre e nel feto, senza che si verifichi distress respiratorio nel neonato.
È necessario usare cautela nel somministrare il medicinale a donne in gravidanza.
Allattamento
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di ammonio cloruro durante l'allattamento.
Occorre valutare il beneficio per la madre derivante dal trattamento e i potenziali rischi per il feto.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Le soluzioni di ammonio cloruro possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Infatti, l'ammonio cloruro può causare effetti indesiderati quali cefalea, sonnolenza, confusione mentale, perdita dell'orientamento.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: <da completare a cura del titolare di AIC>

Dose, modo e tempo di somministrazione
Adulti
Diluire in soluzione fisiologica la soluzione all'1% di cloruro d'ammonio. La soluzione ricostituita di ammonio clorurodeve essere somministrata per infusione endovenosa lenta.
La velocità di somministrazione nell'adulto non deve eccedere 5 ml per minuto della soluzione ricostituita.
La dose dipende da età, peso, condizioni cliniche, quadro elettrolitico e deficit dei cloruri.
Dopo la somministrazione di metà del dosaggio si deve controllare la condizione clinica del paziente prima di somministrare le dosi successive.
Bambini
Non ci sono indicazioni relative all'uso di ammonio cloruro nei bambini.

Soluzione concentrata da non iniettare come tale, ma solo dopo opportuna diluizione con soluzione fisiologica.
Utilizzare il medicinale subito dopo l'apertura del contenitore.
Il medicinale deve essere utilizzato per una sola e ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

Le soluzioni di ammonio cloruro sono incompatibili con i seguenti medicinali:
- anileridina cloridrato
- clorotetraciclina cloridrato
- nitrofurantoina sodica
- novobiocina sodica
- sulfadiazina sodica
- warfarin sodico
- codeina fosfato
- destrano
- levorfanolo
- metadone
- alcali e loro carbonati
- sali di argento e di piombo.

L'uso di soluzioni di ammonio cloruro con dimenidrinato non è raccomandato

Sovradosaggio
Dosi elevate di ammonio cloruro possono causare acidosi e perdita di elettroliti con sintomi a carico di diversi apparati/sistemi dell'organismo (per maggiori dettagli vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Tale condizione può essere corretta tramite la somministrazione endovenosa di sodio bicarbonato o di sodio lattato, utili per l'acidosi, e con un sale di potassio per via orale, utile per l'ipokaliemia.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di ammonio cloruro ***<nome della ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale".

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di ammonio cloruro ***<nome della ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, l'ammonio cloruro ***<nome della ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati dell'ammonio cloruro. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati. La maggior parte degli effetti indesiderati sotto riportati sono caratteristici dell'acidosi che l'ammonio cloruro può determinare.
Alcuni degli effetti indesiderati si sono manifestati in caso di scorretta somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache
Aritmie cardiache
Bradicardia

Patologie vascolari
Tromboflebiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Pallore
Sudorazione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Febbre
Dolore al sito di iniezione
Infezioni al sito di iniezioni
Stravaso al sito di iniezione

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Disturbi dell'equilibrio acido/base
Ipokaliemia

Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrica
Nausea
Vomito
Sete

Patologie epatobiliari
Epatotossicità
Encefalopatia epatica

Patologie del sistema nervoso
Cefalea
Sonnolenza
Confusione mentale
Perdita dell'orientamento
Contrazioni muscolari locali o generalizzate
Convulsioni
Coma

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Iperventilazione

Patologie renali e urinarie
Urolitiasi

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Non refrigerare o congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

La soluzione può cristallizzare alle basse temperature, in tal caso occorre riportare la soluzione a temperatura ambiente in bagno d'acqua prima dell'uso.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
10 ml contengono
Principio attivo: 1600 mg di ammonio cloruro
[mEq/10 ml: (NH_4^+) 30; (Cl^-) 30] – pH: compreso tra 4 e 6
Eccipienti: Acqua per preparazioni iniettabili

Forma farmaceutica e contenuto
Concentrato per soluzione per infusione endovenosa, sterile e apirogena.
Soluzione limpida, incolore e priva di particelle visibili.
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco
Data determinazione AIFA del

CALCIO CLORURO

1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** 1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una fiala da 10 ml contiene
Principio attivo: calcio cloruro g 1
(mEq/ml Ca^{++} 1,360)
(mmol/ml Ca_2 0,680)
(3,7 g di calcio cloruro = 1 g di calcio = 25 mmol = 50 mEq)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione sterile e apirogena, limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Il calcio cloruro è indicato:
- nelle ipocalcemie; nelle condizioni che richiedono un pronto aumento dei livelli ematici di calcio (es. insufficienza renale, ipoparatiroidismo, tetania, tetania neonatale, deficienza di vitamina D, alcalosi);
- nell'iperpotassiemia con conseguente tossicità cardiaca;
- nell'intossicazione da magnesio.

Inoltre, il calcio cloruro è indicato nella rianimazione cardiaca, in caso di scarsa o inadeguata contrazione del cuore a seguito di defibrillazione o di un trattamento con epinefrina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** concentrato per soluzione per infusione è una soluzione ipertonica e deve essere diluito prima della somministrazione; la soluzione è compatibile con glucosio 5% e sodio cloruro 0,9%. Una volta aperta la fiala, la soluzione deve essere usata immediatamente. Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.
Calcio cloruro è somministrato, dopo opportuna diluizione, per infusione endovenosa lenta, fatte salve le situazioni di emergenza.
Non superare la velocità di somministrazione di 0,35-0,7 mmol (0,7-1,4 mEq)/minuto, per evitare un danno venoso e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio a livello del cuore che possono causare una sincope (vedere paragrafo 4.4).
La somministrazione deve essere interrotta se il paziente manifesta dolore o rossore al sito di iniezione, in quanto ciò potrebbe indicare uno stravaso del farmaco.
È raccomandabile che il paziente rimanga disteso per un breve periodo dopo la somministrazione.
La dose e la velocità di dosaggio dipendono dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente.
Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico.

Ipocalcemia acuta
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 3,5-7 mmol (7–14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.
Bambini: la dose iniziale raccomandata è di 0,5-3,5 mmol (1-7 mEq) di calcio/kg di peso corporeo. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.

Tetania ipocalcemica
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 2,25-8 mmol (4,5-16 mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione fino al raggiungimento della risposta.
Bambini: la dose iniziale raccomandata è di 0,25-0,35 mmol di calcio/kg di peso corporeo. Ripetere la somministrazione ogni 6 – 8 ore fino al raggiungimento della risposta.

Iperpotassiemia
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1,12-7 mmol (2,25-14 mEq). Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 1-2 minuti. Durante la somministrazione è necessario monitorare l'ECG.

Intossicazione da magnesio
Adulti: la dose raccomandata è di 500 mg, somministrati lentamente con una velocità di somministrazione mai superiore a 1 ml/min. Ripetere la somministrazione soltanto se il quadro clinico non migliora.
Bambini e adolescenti: in pazienti al di sotto dei 18 anni, la diluzione minima è di 200 mg/10 ml somministrati in almeno 30 minuti.

Rianimazione cardiaca
Adulti: la dose raccomandata è di 8-16 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% (in genere 5-10 ml). Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 10 minuti.
La dose raccomandata è di 500 a 1000 mg per via endovenosa.
Bambini: la dose raccomandata è di 20 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% somministrati in 10-20 secondi durante l'arresto cardiaco, oppure in 5-10 minuti in perfusione. Se necessario, ripetere la dose dopo 10 minuti. La somministrazione in una vena centrale è da preferire, tuttavia anche la somministrazione intraossea è considerata accettabile.
Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale grave che hanno una clearance della creatinina al di sotto di 25 ml/min, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli sierici del calcio.

4.3 Controindicazioni
La somministrazione endovenosa di calcio cloruro è controindicata in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
- fibrillazione ventricolare, poiché il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie;
- calcoli renali, poiché possono esacerbare tale condizione;
- sarcoidosi, poiché possono potenziare l'ipercalcemia tipica di questa condizione;
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere paragrafo 4.5).

La preparazione iniettabile di calcio cloruro non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Il calcio cloruro deve essere usato con molta cautela nei pazienti:
- con patologie renali
- con patologie cardiache
- che hanno ricevuto una trasfusione di sangue in quanto le concentrazioni di ioni calcio possono risultare diverse da quelle previste.

Poiché il calcio cloruro è un acidificante, è necessario usare cautela nel caso venga somministrato in condizioni quali patologie renali, cuore polmonare, acidosi respiratoria o insufficienza respiratoria, in cui l'acidificazione può aggravare il quadro clinico.
Inoltre, occorre usare cautela nelle condizioni in cui si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia, come insufficienza renale cronica, disidratazione o sbilancio elettrolitico.
Poiché i sali di calcio possono aumentare il rischio di aritmie, si deve prestare attenzione nel prolungare la somministrazione di calcio cloruro in pazienti con patologie cardiache.
È fondamentale il monitoraggio dell'elettrocardiogramma e del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.
Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio durante la terapia per controllare che questi non eccedano.
Occorre anche monitorare le concentrazioni di calcio nelle urine per evitare ipercalciuria, poiché l'ipercalciuria può tramutarsi in ipercalcemia.
I dati sulla sicurezza e efficacia del farmaco nei bambini sono scarsi.
Non iniettare la soluzione concentrata come tale, ma solo dopo opportuna diluizione. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.
La somministrazione deve avvenire lentamente e attraverso una grande vena ad una velocità non superiore a 0,35-0,7 mmol /min, in modo da evitare eventuali danni alle vene e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio nel cuore che possono causare una sincope. Se il paziente manifesta dolore, occorre interrompere la somministrazione.
È preferibile evitare la somministrazione diretta nei tessuti cardiaci.
La somministrazione di calcio cloruro può causare vasodilatazione con conseguente abbassamento della pressione sanguigna.
La soluzione di calcio cloruro è irritante e, pertanto, non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea o nel tessuto peri-vascolare in quanto può verificarsi necrosi dei tessuti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La soluzione di calcio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:

- diuretici tiazidici, in quanto si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici;
- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antiipertensivo del verapamil;
- medicinali contenenti magnesio, in quanto può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali;
- bloccanti neuromuscolari: i sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e un prolungamento dell'azione della tubocurarina.

4.6 Gravidanza e allattamento

<u>Gravidanza</u>

Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale, sul parto e sullo sviluppo post-natale. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Il calcio cloruro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che il calcio cloruro è usato anche come salvavita nelle emergenze cardiache.

<u>Allattamento</u>

Seppure il calcio sia un normale costituente del latte materno, non è noto se il calcio cloruro venga escreto nel latte materno. Pertanto, il calcio cloruro non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del calcio cloruro, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Alcuni degli effetti indesiderati riportati di seguito si sono manifestati in caso di non adeguata somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache e vascolari

Vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie, sincope, arresto cardiaco, vampate, ipertensione, fibrillazione ventricolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Stravaso

necrosi tissutale, formazioni di ascessi, calcificazione cutanea, infezioni nella sede di iniezione, trombosi venosa, flebite, rossore, rush, dolore, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali).

Patologie gastrointestinali

Irritazione gastrointestinale, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito.

Patologie renali e urinarie

Poliuria.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche

Dolore addominale, pneumotorace.

Patologie del sistema nervoso

Disturbi mentali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare.

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione di dosi elevate di calcio cloruro, può verificarsi ipercalcemia soprattutto in pazienti con patologie renali. I sintomi tipici dell'ipercalcemia sono: sensazione di sete, nausea, vomito, costipazione, poliuria, dolore addominale, debolezza muscolare, disturbi mentali e, nei casi gravi anche aritmia cardiaca e coma. Si parla di ipercalcemia quando le concentrazioni plasmatiche di calcio superano 2,6 mmol/l; pertanto occorre monitorare costantemente tali concentrazioni.
In caso di modesto sovradosaggio, il trattamento prevede un'immediata sospensione del calcio cloruro e di qualsiasi altro farmaco contenente calcio.
In caso di sovradosaggio grave (concentrazioni plasmatiche > 2,9 mmol/l), occorre intraprendere le seguenti misure:

- reidratazione tramite somministrazione di una soluzione di sodio coluro 0,9%;
- impiego dei diuretici non-tiazidici per favorire l'eliminazione del calcio;
- monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e magnesio con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio delle funzione cardiaca, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni elettrolitiche, codice ATC: B05XA07
Il calcio è un elemento essenziale per il mantenimento della funzionalità del sistema nervoso, muscolare e scheletrico e della permeabilità delle membrane cellulari e dei capillari. Il calcio è un importante attivatore di diverse reazioni enzimatiche, essenziale in numerosi processi fisiologici, come la trasmissione dell'impulso nervoso, la contrazione cardiaca, la contrazione dei muscoli scheletrici, la funzione renale, la respirazione e la coagulazione sanguigna. Il calcio, inoltre, svolge un ruolo di regolazione (i) del rilascio e del deposito di neurotrasmettitori e ormoni, (ii) del legame con aminoacidi, (iii) dell'assorbimento della cianocobalammina (vitamina B_{12}) e (iv) della secrezione della gastrina. Il calcio contenuto nelle ossa è in costante scambio con quello presente nel plasma. Le concentrazioni plasmatiche di calcio sono strettamente mantenute nei loro limiti tramite un controllo endocrino effettuato da paratormone, calcitonina e vitamina D. Sotto l'influenza di questo controllo, quando i livelli plasmatici del calcio si riducono, il calcio viene rilasciato dalle ossa; quando, invece, i livelli plasmatici sono troppo elevati, il calcio viene sequestrato nelle ossa.
Pertanto, in tutte le condizioni patologiche (ipocalcemie, iperpotassiemia intossicazione da magnesio) in cui si verificano riduzioni eccessive e non controllate dei livelli plasmatici di calcio, la somministrazione endovenosa di una soluzione contenente calcio cloruro riporta tali livelli ai valori normali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Normalmente il calcio è presente nel plasma in concentrazioni da 2,15 a 2,60 mmol/l.
Distribuzione
Circa il 99% del calcio totale è contenuto nelle ossa e nei denti, principalmente sottoforma di idrossiapatite $[Ca_{10}(PO_4)6(OH)_2]$; tuttavia, sono presenti anche piccole tracce di calcio carbonato e calcio fosfato. Il rimanente 1% è contenuto in tessuti diversi dalle ossa e nei liquidi. Circa il 50% del calcio plasmatico è presente nella forma ionizzata (forma attiva fisiologicamente), il 45% è legato alle proteine (principalmente albumina) e il 5% è complessato con fosfato, citrato e altri anioni. In seguito a variazioni dell'albumina sierica di 1g/dl, le concentrazioni di calcio possono variare di circa 0,02 mmol/l. L'iperproteinemia è associata ad aumenti delle concentrazioni di calcio totale, mentre l'ipoproteinemia a diminuzioni delle stesse. L'acidosi determina un aumento della concentrazione di ioni calcio, mentre l'alcalosi una diminuzione.
Eliminazione
Circa l'80% del calcio è escreto tramite le feci; si tratta di calcio non assorbito o secreto tramite la bile e i succhi pancreatici nel lume intestinale. Il rimanente 20% del calcio è escreto per via renale con una clearance renale di 50 - 300 mg/giorno. Più del 95% del calcio filtrato tramite i glomeruli renali viene riassorbito nel tratto ascendente dell'ansa di Henle e nei tubuli distali e prossimali. L'escrezione urinaria del calcio è diminuita dal paratormone, dai diuretici tiazidici e dalla vitamina D; mentre viene aumentata dalla calcitonina, da altri diuretici e dall'ormone della crescita.
In caso di insufficienza renale cronica, l'escrezione del calcio diminuisce a causa della riduzione della velocità di filtrazione. Tuttavia, l'acidosi renale, può causare un aumento dell'escrezione renale. L'escrezione renale è più alta con una dieta ricca di proteine rispetto a una dieta povera di proteine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.
Il calcio cloruro ha diversi usi negli esperimenti di laboratorio, soprattutto come fonte di ioni calcio. Nei ratti e nei cani, un'iniezione intratesticolare di calcio cloruro viene impiegata come metodo di sterilizzazione. Tuttavia, da tali risultati non è possibile determinare quale sia la tossicità riproduttiva della sostanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

La soluzione di calcio cloruro è incompatibile con:

- magnesio solfato: formazione di un precipitato;
- medicinali contenenti fosfato: formazione di un precipitato di calcio fosfato;
- medicinali contenenti carbonato: formazione di un precipitato di calcio carbonato;
- medicinali contenenti tartrato: formazione di un precipitato di calcio tartrato.

Sono state rilevate incompatibilità della soluzione di calcio cloruro con:

- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfotericina B: per lo sviluppo di intorpidimento;
- cefamandolo: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefamandolo;
- ceftriaxone sodico: per la formazione di precipitato, pertanto la somministrazione di soluzione di calcio non deve avvenire nelle 48 ore successive alla somministrazione di ceftriaxone;
- cefalotina: per incompatibilità fisica;
- cefradina: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefradina;
- clorfenamina: per incompatibilità fisica;
- dobutamina: per lo sviluppo di intorpidimento;
- emulsione grassa: per la presenza di flocculato;
- eparina sodica;
- indometacina: per la formazione di precipitato;
- nitrofurantoina sodica;
- prometazina: per la formazione di precipitato:
- propofol: per la formazione di precipitato;
- streptomicina: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomicina;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

Periodo di validità dopo la diluizione:

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Calcio cloruro <*nome ditta*> 1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Soluzioni elettrolitiche

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Il calcio cloruro è indicato:
- nelle ipocalcemie; nelle condizioni che richiedono un pronto aumento dei livelli ematici di calcio (es. insufficienza renale, ipoparatiroidismo, tetania, tetania neonatale, deficienza di vitamina D, alcalosi);
- nell'iperpotassiemia con conseguente tossicità cardiaca;
- nell'intossicazione da magnesio.

Inoltre, il calcio cloruro è indicato nella rianimazione cardiaca, in caso di scarsa o inadeguata contrazione del cuore a seguito di defibrillazione o di un trattamento con epinefrina.

CONTROINDICAZIONI
La somministrazione endovenosa di calcio cloruro è controindicata in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
- fibrillazione ventricolare, poiché il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie;
- calcoli renali, poiché possono esacerbare tale condizione;
- sarcoidosi, poiché possono potenziare l'ipercalcemia tipica di questa condizione;
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere Interazioni).

La preparazione iniettabile di calcio cloruro non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea.

PRECAUZIONI PER L'USO
Il calcio cloruro deve essere usato con molta cautela nei pazienti:
- con patologie renali
- con patologie cardiache
- che hanno ricevuto una trasfusione di sangue in quanto le concentrazioni di ioni calcio possono risultare diverse da quelle previste.

Poiché il calcio cloruro è un acidificante, è necessario usare cautela nel caso venga somministrato in condizioni quali patologie renali, cuore polmonare, acidosi respiratoria o insufficienza respiratoria, in cui l'acidificazione può aggravare il quadro clinico.
Inoltre, occorre usare cautela nelle condizioni in cui si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia, come insufficienza renale cronica, disidratazione o sbilancio elettrolitico.
Poiché i sali di calcio possono aumentare il rischio di aritmie, si deve prestare attenzione nel prolungare la somministrazione di calcio cloruro in pazienti con patologie cardiache.
È fondamentale il monitoraggio dell'elettrocardiogramma e del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.
Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio durante la terapia per controllare che questi non eccedano.
Occorre anche monitorare le concentrazioni di calcio nelle urine per evitare ipercalciuria, poiché l'ipercalciuria può tramutarsi in ipercalcemia.
I dati sulla sicurezza e efficacia del farmaco nei bambini sono scarsi.
Non iniettare la soluzione concentrata come tale, ma solo dopo opportuna diluizione. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.
La somministrazione deve avvenire lentamente e attraverso una grande vena ad una velocità non superiore a 0,35-0,7 mmol /min, in modo da evitare eventuali danni alle vene e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio nel cuore che possono causare una sincope. Se il paziente manifesta dolore, occorre interrompere la somministrazione.
È preferibile evitare la somministrazione diretta nei tessuti cardiaci.
La somministrazione di calcio cloruro può causare vasodilatazione con conseguente abbassamento della pressione sanguigna.
La soluzione di calcio cloruro è irritante e, pertanto, non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea o nel tessuto peri-vascolare in quanto può verificarsi necrosi dei tessuti.

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
La soluzione di calcio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:

- diuretici tiazidici, in quanto si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici;
- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antiipertensivo del verapamil;
- medicinali contenenti magnesio, in quanto può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali;
- bloccanti neuromuscolari: i sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e un prolungamento dell'azione della tubocurarina.

AVVERTENZE SPECIALI
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
<u>Gravidanza</u>
Il calcio cloruro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.
Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che il calcio cloruro è usato anche come salvavita nelle emergenze cardiache.
<u>Allattamento</u>
Seppure il calcio sia un normale costituente del latte materno, non è noto se il calcio cloruro venga escreto nel latte materno. Pertanto, il calcio cloruro non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente.

<u>Informazioni importanti su alcuni eccipienti</u>: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** concentrato per soluzione per infusione è una soluzione ipertonica e deve essere diluito prima della somministrazione; la soluzione è compatibile con glucosio 5% e sodio cloruro 0,9%. Una volta aperta la fiala, la soluzione deve essere usata immediatamente. Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.
Calcio cloruro è somministrato, dopo opportuna diluizione, per infusione endovenosa lenta, fatte salve le situazioni di emergenza.
Non superare la velocità di somministrazione di 0,35-0,7 mmol (0,7-1,4 mEq) /minuto, per evitare un danno venoso e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio a livello del cuore che possono causare una sincope (vedere anche paragrafo 4.4).
La somministrazione deve essere interrotta se il paziente manifesta dolore o rossore al sito di iniezione, in quanto ciò potrebbe indicare uno stravaso del farmaco.
È raccomandabile che il paziente rimanga disteso per un breve periodo dopo la somministrazione.
La dose e la velocità di dosaggio dipendono dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente.
Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico.
Ipocalcemia acuta
<u>Adulti</u>: la dose iniziale raccomandata è di 3,5-7 mmol (7–14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.
<u>Bambini</u>: la dose iniziale raccomandata è di 0,5-3,5 mmol (1-7 mEq) di calcio/kg di peso corporeo. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.

Tetania ipocalcemica
<u>Adulti</u>: la dose iniziale raccomandata è di 2,25-8 mmol (4,5-16 mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione fino al raggiungimento della risposta.
<u>Bambini</u>: la dose iniziale raccomandata è di 0,25-0,35 mmol di calcio/kg di peso corporeo. Ripetere la somministrazione ogni 6 – 8 ore fino al raggiungimento della risposta.

Iperpotassiemia
<u>Adulti</u>: la dose iniziale raccomandata è di 1,12-7 mmol (2,25-14 mEq). Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 1-2 minuti. Durante la somministrazione è necessario monitorare l'ECG.

Intossicazione da magnesio
<u>Adulti</u>: la dose raccomandata è di 500 mg, somministrati lentamente con una velocità di somministrazione mai superiore a 1 ml/min. Ripetere la somministrazione soltanto se il quadro clinico non migliora.
<u>Bambini e adolescenti</u>: in pazienti al di sotto dei 18 anni, la diluzione minima è di 200 mg/10 ml somministrati in almeno 30 minuti.

Rianimazione cardiaca
Adulti: la dose raccomandata è di 8-16 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% (in genere 5-10 ml). Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 10 minuti.
La dose raccomandata è di 500 a 1000 mg per via endovenosa.
Bambini: la dose raccomandata è di 20 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% somministrati in 10-20 secondi durante l'arresto cardiaco, oppure in 5-10 minuti in perfusione. Se necessario, ripetere la dose dopo 10 minuti. La somministrazione in una vena centrale è da preferire, tuttavia anche la somministrazione intraossea è considerata accettabile.
Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale grave che hanno una clearance della creatinina al di sotto di 25 ml/min, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli sierici del calcio.

La soluzione di calcio cloruro è incompatibile con:
- magnesio solfato: formazione di un precipitato;
- medicinali contenenti fosfato: formazione di un precipitato di calcio fosfato;
- medicinali contenenti carbonato: formazione di un precipitato di calcio carbonato;
- medicinali contenenti tartrato: formazione di un precipitato di calcio tartrato.

Sono state rilevate incompatibilità della soluzione di calcio cloruro con:
- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfotericina B: per lo sviluppo di intorpidimento;
- cefamandolo: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefamandolo;
- ceftriaxone sodico: per la formazione di precipitato, pertanto la somministrazione di soluzione di calcio non deve avvenire nelle 48 ore successive alla somministrazione di ceftriaxone;
- cefalotina: per incompatibilità fisica;
- cefradina: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefradina;
- clorfenamina: per incompatibilità fisica;
- dobutamina: per lo sviluppo di intorpidimento;
- emulsione grassa: per la presenza di flocculato;
- eparina sodica;
- indometacina: per la formazione di precipitato;
- nitrofurantoina sodica;
- prometazina: per la formazione di precipitato:
- propofol: per la formazione di precipitato;
- streptomicina: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomicina;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

SOVRADOSAGGIO
In caso di somministrazione di dosi elevate di calcio cloruro, può verificarsi ipercalcemia soprattutto in pazienti con patologie renali. I sintomi tipici dell'ipercalcemia sono: sensazione di sete, nausea, vomito, costipazione, poliuria, dolore addominale, debolezza muscolare, disturbi mentali e, nei casi gravi anche aritmia cardiaca e coma. Si parla di ipercalcemia quando le concentrazioni plasmatiche di calcio superano 2,6 mmol/l; pertanto occorre monitorare costantemente tali concentrazioni.
In caso di modesto sovradosaggio, il trattamento prevede un'immediata sospensione del calcio cloruro e di qualsiasi altro farmaco contenente calcio.
In caso di sovradosaggio grave (concentrazioni plasmatiche > 2,9 mmol/l), occorre intraprendere le seguenti misure:
- reidratazione tramite somministrazione di una soluzione di sodio coluro 0,9%;
- impiego dei diuretici non-tiazidici per favorire l'eliminazione del calcio;
- monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e magnesio con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio delle funzione cardiaca, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;

eventuale ricorso all'emodialisi.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di calcio cloruro ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI CALCIO CLORURO ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, calcio cloruro ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del calcio cloruro. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Alcuni degli effetti indesiderati riportati di seguito si sono manifestati in caso di non adeguata somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache e vascolari
Vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie, sincope, arresto cardiaco, vampate, ipertensione, fibrillazione ventricolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Stravaso
necrosi tissutale, formazioni di ascessi, calcificazione cutanea, infezioni nella sede di iniezione, trombosi venosa, flebite, rossore, rush, dolore, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali).

Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrointestinale, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito.

Patologie renali e urinarie
Poliuria.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche
Dolore addominale, pneumotorace.

Patologie del sistema nervoso
Disturbi mentali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Debolezza muscolare.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

Periodo di validità dopo la diluizione:
<da completare a cura del titolare AIC>

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
Una fiala da 10 ml contiene
Principio attivo: calcio cloruro g 1
(mEq/ml Ca^{++} 1,360)
(mmol/ml Ca_2 0,680)
(3,7 g di calcio cloruro = 1 g di calcio = 25 mmol = 50 mEq)
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione sterile e apirogena, limpida e incolore.
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

500 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** 500 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una fiala da 10 ml contiene
Principio attivo: calcio cloruro mg 500
(mEq/ml Ca^{++} 0,680)
(mmol/ml Ca_2 0,340)
(3,7 g di calcio cloruro = 1 g di calcio = 25 mmol = 50 mEq)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione sterile e apirogena, limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Il calcio cloruro è indicato:
- nelle ipocalcemie; nelle condizioni che richiedono un pronto aumento dei livelli ematici di calcio (es. insufficienza renale, ipoparatiroidismo, tetania, tetania neonatale, deficienza di vitamina D, alcalosi);
- nell'iperpotassiemia con conseguente tossicità cardiaca;
- nell'intossicazione da magnesio.

Inoltre, il calcio cloruro è indicato nella rianimazione cardiaca, in caso di scarsa o inadeguata contrazione del cuore a seguito di defibrillazione o di un trattamento con epinefrina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** concentrato per soluzione per infusione è una soluzione ipertonica e deve essere diluito prima della somministrazione; la soluzione è compatibile con glucosio 5% e sodio cloruro 0,9%. Una volta aperta la fiala, la soluzione deve essere usata immediatamente. Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.
Calcio cloruro è somministrato, dopo opportuna diluizione, per infusione endovenosa lenta, fatte salve le situazioni di emergenza.
Non superare la velocità di somministrazione di 0,35-0,7 mmol (0,7-1,4 mEq)/minuto, per evitare un danno venoso e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio a livello del cuore che possono causare una sincope (vedere paragrafo 4.4).
La somministrazione deve essere interrotta se il paziente manifesta dolore o rossore al sito di iniezione, in quanto ciò potrebbe indicare uno stravaso del farmaco.
È raccomandabile che il paziente rimanga disteso per un breve periodo dopo la somministrazione.
La dose e la velocità di dosaggio dipendono dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente.
Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico.
Ipocalcemia acuta
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 3,5-7 mmol (7–14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.

Bambini: la dose iniziale raccomandata è di 0,5-3,5 mmol (1-7 mEq) di calcio/kg di peso corporeo. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.

Tetania ipocalcemica
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 2,25-8 mmol (4,5-16 mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione fino al raggiungimento della risposta.
Bambini: la dose iniziale raccomandata è di 0,25-0,35 mmol di calcio/kg di peso corporeo. Ripetere la somministrazione ogni 6 – 8 ore fino al raggiungimento della risposta.
Iperpotassiemia
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1,12-7 mmol (2,25-14 mEq). Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 1-2 minuti. Durante la somministrazione è necessario monitorare l'ECG.

Intossicazione da magnesio
Adulti: la dose raccomandata è di 500 mg, somministrati lentamente con una velocità di somministrazione mai superiore a 1 ml/min. Ripetere la somministrazione soltanto se il quadro clinico non migliora.
Bambini e adolescenti: in pazienti al di sotto dei 18 anni, la diluzione minima è di 200 mg/10 ml somministrati in almeno 30 minuti.

Rianimazione cardiaca
Adulti: la dose raccomandata è di 8-16 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% (in genere 5-10 ml). Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 10 minuti.
La dose raccomandata è di 500 a 1000 mg per via endovenosa.
Bambini: la dose raccomandata è di 20 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% somministrati in 10-20 secondi durante l'arresto cardiaco, oppure in 5-10 minuti in perfusione. Se necessario, ripetere la dose dopo 10 minuti. La somministrazione in una vena centrale è da preferire, tuttavia anche la somministrazione intraossea è considerata accettabile.
Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale grave che hanno una clearance della creatinina al di sotto di 25 ml/min, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli sierici del calcio.

4.3 Controindicazioni
La somministrazione endovenosa di calcio cloruro è controindicata in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
- fibrillazione ventricolare, poiché il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie;
- calcoli renali, poiché possono esacerbare tale condizione;
- sarcoidosi, poiché possono potenziare l'ipercalcemia tipica di questa condizione;
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere paragrafo 4.5).

La preparazione iniettabile di calcio cloruro non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea.

4.5 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Il calcio cloruro deve essere usato con molta cautela nei pazienti:
- con patologie renali
- con patologie cardiache
- che hanno ricevuto una trasfusione di sangue in quanto le concentrazioni di ioni calcio possono risultare diverse da quelle previste.

Poiché il calcio cloruro è un acidificante, è necessario usare cautela nel caso venga somministrato in condizioni quali patologie renali, cuore polmonare, acidosi respiratoria o insufficienza respiratoria, in cui l'acidificazione può aggravare il quadro clinico.
Inoltre, occorre usare cautela nelle condizioni in cui si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia, come insufficienza renale cronica, disidratazione o sbilancio elettrolitico.
Poiché i sali di calcio possono aumentare il rischio di aritmie, si deve prestare attenzione nel prolungare la somministrazione di calcio cloruro in pazienti con patologie cardiache.
È fondamentale il monitoraggio dell'elettrocardiogramma e del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.
Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio durante la terapia per controllare che questi non eccedano.
Occorre anche monitorare le concentrazioni di calcio nelle urine per evitare ipercalciuria, poiché l'ipercalciuria può tramutarsi in ipercalcemia.
I dati sulla sicurezza e efficacia del farmaco nei bambini sono scarsi.
Non iniettare la soluzione concentrata come tale, ma solo dopo opportuna diluizione. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.

La somministrazione deve avvenire lentamente e attraverso una grande vena ad una velocità non superiore a 0,35-0,7 mmol /min, in modo da evitare eventuali danni alle vene e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio nel cuore che possono causare una sincope. Se il paziente manifesta dolore, occorre interrompere la somministrazione.
È preferibile evitare la somministrazione diretta nei tessuti cardiaci.
La somministrazione di calcio cloruro può causare vasodilatazione con conseguente abbassamento della pressione sanguigna.
La soluzione di calcio cloruro è irritante e, pertanto, non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea o nel tessuto peri-vascolare in quanto può verificarsi necrosi dei tessuti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
La soluzione di calcio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:
- diuretici tiazidici, in quanto si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici;
- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antiipertensivo del verapamil;
- medicinali contenenti magnesio, in quanto può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali;
- bloccanti neuromuscolari: i sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e un prolungamento dell'azione della tubocurarina.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale, sul parto e sullo sviluppo post-natale. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.
Il calcio cloruro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità: .
Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che il calcio cloruro è usato anche come salvavita nelle emergenze cardiache.
Allattamento
Seppure il calcio sia un normale costituente del latte materno, non è noto se il calcio cloruro venga escreto nel latte materno. Pertanto, il calcio cloruro non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del calcio cloruro, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Alcuni degli effetti indesiderati riportati di seguito si sono manifestati in caso di non adeguata somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache e vascolari
Vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie, sincope, arresto cardiaco, vampate, ipertensione, fibrillazione ventricolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Stravaso
necrosi tissutale, formazioni di ascessi, calcificazione cutanea, infezioni nella sede di iniezione, trombosi venosa, flebite, rossore, rush, dolore, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali).

Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrointestinale, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito.

Patologie renali e urinarie
Poliuria.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche
Dolore addominale, pneumotorace.

Patologie del sistema nervoso
Disturbi mentali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Debolezza muscolare.

4.9 Sovradosaggio
In caso di somministrazione di dosi elevate di calcio cloruro, può verificarsi ipercalcemia, soprattutto in pazienti con patologie renali. I sintomi tipici dell'ipercalcemia sono: sensazione di sete, nausea, vomito, costipazione, poliuria, dolore addominale, debolezza muscolare, disturbi mentali e, nei casi gravi anche aritmia cardiaca e coma. Si parla di ipercalcemia quando le concentrazioni plasmatiche di calcio superano 2,6 mmol/l; pertanto occorre monitorare costantemente tali concentrazioni.
In caso di modesto sovradosaggio, il trattamento prevede un'immediata sospensione del calcio cloruro e di qualsiasi altro farmaco contenente calcio.
In caso di sovradosaggio grave (concentrazioni plasmatiche > 2,9 mmol/l), occorre intraprendere le seguenti misure:

- reidratazione tramite somministrazione di una soluzione di sodio coluro 0,9%;
- impiego dei diuretici non-tiazidici per favorire l'eliminazione del calcio;
- monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e magnesio; con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio delle funzione cardiaca, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni elettrolitiche, codice ATC: B05XA07
Il calcio è un elemento essenziale per il mantenimento della funzionalità del sistema nervoso, muscolare, e scheletrico e della permeabilità delle membrane cellulari e dei capillari. Il calcio è un importante attivatore di diverse reazioni enzimatiche, essenziale in numerosi processi fisiologici, come la trasmissione dell'impulso nervoso, la contrazione cardiaca, la contrazione dei muscoli scheletrici, la funzione renale, la respirazione e la coagulazione sanguigna. Il calcio, inoltre, svolge un ruolo di regolazione (i) del rilascio e del deposito di neurotrasmettitori e ormoni, (ii) del legame con aminoacidi, (iii) dell'assorbimento della cianocobalammina (vitamina B_{12}) e (iv) della secrezione della gastrina. Il calcio contenuto nelle ossa è in costante scambio con quello presente nel plasma. Le concentrazioni plasmatiche di calcio sono strettamente mantenute nei loro limiti tramite un controllo endocrino effettuato da paratormone, calcitonina e vitamina D. Sotto l'influenza di questo controllo, quando i livelli plasmatici del calcio si riducono, il calcio viene rilasciato dalle ossa, quando, invece, i livelli plasmatici sono troppo elevati, il calcio viene sequestrato nelle ossa.
Pertanto, in tutte le condizioni patologiche (ipocalcemie, iperpotassiemia intossicazione da magnesio) in cui si verificano riduzioni eccessive e non controllate dei livelli plasmatici di calcio, la somministrazione endovenosa di una soluzione contenente calcio cloruro riporta tali livelli ai valori normali.

5.3 Proprietà farmacocinetiche
Normalmente il calcio è presente nel plasma in concentrazioni da 2,15 a 2,60 mmol/l.
Distribuzione
Circa il 99% del calcio totale è contenuto nelle ossa e nei denti, principalmente sottoforma di idrossiapatite [$Ca10(PO4)6(OH)_2$], tuttavia, sono presenti anche piccole tracce di calcio carbonato e calcio fosfato. Il rimanente 1% è contenuto in tessuti diversi dalle ossa e nei liquidi. Circa il 50% del calcio plasmatico è presente nella forma ionizzata (forma attiva fisiologicamente), il 45% è legato alle proteine (principalmente albumina) e il 5% è complessato con fosfato, citrato e altri anioni. In seguito a variazioni dell'albumina sierica di 1g/dl, le concentrazioni di calcio possono variare di circa 0,02 mmol/l. L'iperproteinemia è associata ad aumenti delle concentrazioni di calcio totale, mentre l'ipoproteinemia a diminuzioni delle stesse. L'acidosi determina un aumento della concentrazione di ioni calcio, mentre l'alcalosi una diminuzione.
Eliminazione
Circa l'80% del calcio è escreto tramite le feci; si tratta di calcio non assorbito o secreto tramite la bile e i succhi pancreatici nel lume intestinale. Il rimanente 20% del calcio è escreto per via renale con una clearance renale di 50 - 300 mg/giorno. Più del 95% del calcio filtrato tramite i glomeruli renali viene riassorbito nel tratto ascendente dell'ansa di Henle e nei tubuli distali e prossimali. L'escrezione urinaria del calcio è diminuita dal paratormone, dai diuretici tiazidici e dalla vitamina D; mentre viene aumentata dalla calcitonina, da altri diuretici e dall'ormone della crescita.

In caso di insufficienza renale cronica, l'escrezione del calcio diminuisce a causa della riduzione della velocità di filtrazione. Tuttavia, l'acidosi renale, può causare un aumento dell'escrezione renale. L'escrezione renale è più alta con una dieta ricca di proteine rispetto a una dieta povera di proteine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

Il calcio cloruro ha diversi usi negli esperimenti di laboratorio, soprattutto come fonte di ioni calcio. Nei ratti e nei cani, un'iniezione intratesticolare di calcio cloruro viene impiegata come metodo di sterilizzazione. Tuttavia, da tali risultati non è possibile determinare quale sia la tossicità riproduttiva della sostanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

La soluzione di calcio cloruro è incompatibile con:

- magnesio solfato: formazione di un precipitato;
- medicinali contenenti fosfato: formazione di un precipitato di calcio fosfato;
- medicinali contenenti carbonato: formazione di un precipitato di calcio carbonato;
- medicinali contenenti tartrato: formazione di un precipitato di calcio tartrato.

Sono state rilevate incompatibilità della soluzione di calcio cloruro con:

- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfotericina B: per lo sviluppo di intorpidimento;
- cefamandolo: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefamandolo;
- ceftriaxone sodico: per la formazione di precipitato, pertanto la somministrazione di soluzione di calcio non deve avvenire nelle 48 ore successive alla somministrazione di ceftriaxone;
- cefalotina: per incompatibilità fisica;
- cefradina: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefradina;
- clorfenamina: per incompatibilità fisica;
- dobutamina: per lo sviluppo di intorpidimento;
- emulsione grassa: per la presenza di flocculato;
- eparina sodica;
- indometacina: per la formazione di precipitato;
- nitrofurantoina sodica;
- prometazina: per la formazione di precipitato:
- propofol: per la formazione di precipitato;
- streptomicina: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomicina;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

Periodo di validità dopo la diluizione:

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Calcio cloruro *<nome ditta>* 500 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Soluzioni elettrolitiche

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Il calcio cloruro è indicato:
- nelle ipocalcemie; nelle condizioni che richiedono un pronto aumento dei livelli ematici di calcio (es. insufficienza renale, ipoparatiroidismo, tetania, tetania neonatale, deficienza di vitamina D, alcalosi);
- nell'iperpotassiemia con conseguente tossicità cardiaca;
- nell'intossicazione da magnesio.

Inoltre, il calcio cloruro è indicato nella rianimazione cardiaca, in caso di scarsa o inadeguata contrazione del cuore a seguito di defibrillazione o di un trattamento con epinefrina.

CONTROINDICAZIONI
La somministrazione endovenosa di calcio cloruro è controindicata in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
- fibrillazione ventricolare, poiché il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie;
- calcoli renali, poiché possono esacerbare tale condizione;
- sarcoidosi, poiché possono potenziare l'ipercalcemia tipica di questa condizione;
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere Interazioni).

La preparazione iniettabile di calcio cloruro non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea.

PRECAUZIONI PER L'USO
Il calcio cloruro deve essere usato con molta cautela nei pazienti:
- con patologie renali
- con patologie cardiache
- che hanno ricevuto una trasfusione di sangue in quanto le concentrazioni di ioni calcio possono risultare diverse da quelle previste.

Poiché il calcio cloruro è un acidificante, è necessario usare cautela nel caso venga somministrato in condizioni quali patologie renali, cuore polmonare, acidosi respiratoria o insufficienza respiratoria, in cui l'acidificazione può aggravare il quadro clinico.
Inoltre, occorre usare cautela nelle condizioni in cui si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia, come insufficienza renale cronica, disidratazione o sbilancio elettrolitico.
Poiché i sali di calcio possono aumentare il rischio di aritmie, si deve prestare attenzione nel prolungare la somministrazione di calcio cloruro in pazienti con patologie cardiache.
È fondamentale il monitoraggio dell'elettrocardiogramma e del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.
Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio durante la terapia per controllare che questi non eccedano.
Occorre anche monitorare le concentrazioni di calcio nelle urine per evitare ipercalciuria, poiché l'ipercalciuria può tramutarsi in ipercalcemia.
I dati sulla sicurezza e efficacia del farmaco nei bambini sono scarsi.
Non iniettare la soluzione concentrata come tale, ma solo dopo opportuna diluizione. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.
La somministrazione deve avvenire lentamente e attraverso una grande vena ad una velocità non superiore a 0,35-0,7 mmol /min, in modo da evitare eventuali danni alle vene e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio nel cuore che possono causare una sincope. Se il paziente manifesta dolore, occorre interrompere la somministrazione.
È preferibile evitare la somministrazione diretta nei tessuti cardiaci.
La somministrazione di calcio cloruro può causare vasodilatazione con conseguente abbassamento della pressione sanguigna.

La soluzione di calcio cloruro è irritante e, pertanto, non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea o nel tessuto peri-vascolare in quanto può verificarsi necrosi dei tessuti.

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
La soluzione di calcio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:

- diuretici tiazidici, in quanto si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici;
- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antiipertensivo del verapamil;
- medicinali contenenti magnesio, in quanto può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali;
- bloccanti neuromuscolari: i sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e un prolungamento dell'azione della tubocurarina.

AVVERTENZE SPECIALI
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
<u>Gravidanza</u>
Il calcio cloruro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.
Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che il calcio cloruro è usato anche come salvavita nelle emergenze cardiache.
<u>Allattamento</u>
Seppure il calcio sia un normale costituente del latte materno, non è noto se il calcio cloruro venga escreto nel latte materno. Pertanto, il calcio cloruro non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente.

<u>Informazioni importanti su alcuni eccipienti</u>: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** concentrato per soluzione per infusione è una soluzione ipertonica e deve essere diluito prima della somministrazione; la soluzione è compatibile con glucosio 5% e sodio cloruro 0,9%. Una volta aperta la fiala, la soluzione deve essere usata immediatamente. Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.
Calcio cloruro è somministrato, dopo opportuna diluizione, per infusione endovenosa lenta, fatte salve le situazioni di emergenza.
Non superare la velocità di somministrazione di 0,35-0,7 mmol (0,7-1,4 mEq) /minuto, per evitare un danno venoso e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio a livello del cuore che possono causare una sincope (vedere anche paragrafo 4.4).
La somministrazione deve essere interrotta se il paziente manifesta dolore o rossore al sito di iniezione, in quanto ciò potrebbe indicare uno stravaso del farmaco.
È raccomandabile che il paziente rimanga disteso per un breve periodo dopo la somministrazione.
La dose e la velocità di dosaggio dipendono dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente.
Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico.

Ipocalcemia acuta
<u>Adulti</u>: la dose iniziale raccomandata è di 3,5-7 mmol (7–14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.
<u>Bambini</u>: la dose iniziale raccomandata è di 0,5-3,5 mmol (1-7 mEq) di calcio/kg di peso corporeo. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.

Tetania ipocalcemica
<u>Adulti</u>: la dose iniziale raccomandata è di 2,25-8 mmol (4,5-16 mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione fino al raggiungimento della risposta.
<u>Bambini</u>: la dose iniziale raccomandata è di 0,25-0,35 mmol di calcio/kg di peso corporeo. Ripetere la somministrazione ogni 6 – 8 ore fino al raggiungimento della risposta.

Iperpotassiemia
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1,12-7 mmol (2,25-14 mEq). Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 1-2 minuti. Durante la somministrazione è necessario monitorare l'ECG.

Intossicazione da magnesio
Adulti: la dose raccomandata è di 500 mg, somministrati lentamente con una velocità di somministrazione mai superiore a 1 ml/min. Ripetere la somministrazione soltanto se il quadro clinico non migliora.
Bambini e adolescenti: in pazienti al di sotto dei 18 anni, la diluzione minima è di 200 mg/10 ml somministrati in almeno 30 minuti.

Rianimazione cardiaca
Adulti: la dose raccomandata è di 8-16 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% (in genere 5-10 ml). Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 10 minuti.
La dose raccomandata è di 500 a 1000 mg per via endovenosa.
Bambini: la dose raccomandata è di 20 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% somministrati in 10-20 secondi durante l'arresto cardiaco, oppure in 5-10 minuti in perfusione. Se necessario, ripetere la dose dopo 10 minuti. La somministrazione in una vena centrale è da preferire, tuttavia anche la somministrazione intraossea è considerata accettabile.
Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale grave che hanno una clearance della creatinina al di sotto di 25 ml/min, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli sierici del calcio.

La soluzione di calcio cloruro è incompatibile con:
- magnesio solfato: formazione di un precipitato;
- medicinali contenenti fosfato: formazione di un precipitato di calcio fosfato;
- medicinali contenenti carbonato: formazione di un precipitato di calcio carbonato;
- medicinali contenenti tartrato: formazione di un precipitato di calcio tartrato.

Sono state rilevate incompatibilità della soluzione di calcio cloruro con:
- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfotericina B: per lo sviluppo di intorpidimento;
- cefamandolo: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefamandolo;
- ceftriaxone sodico: per la formazione di precipitato, pertanto la somministrazione di soluzione di calcio non deve avvenire nelle 48 ore successive alla somministrazione di ceftriaxone;
- cefalotina: per incompatibilità fisica;
- cefradina: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefradina;
- clorfenamina: per incompatibilità fisica;
- dobutamina: per lo sviluppo di intorpidimento;
- emulsione grassa: per la presenza di flocculato;
- eparina sodica;
- indometacina: per la formazione di precipitato;
- nitrofurantoina sodica;
- prometazina: per la formazione di precipitato:
- propofol: per la formazione di precipitato;
- streptomicina: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomicina;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

SOVRADOSAGGIO
In caso di somministrazione di dosi elevate di calcio cloruro, può verificarsi ipercalcemia, soprattutto in pazienti con patologie renali. I sintomi tipici dell'ipercalcemia sono: sensazione di sete, nausea, vomito, costipazione, poliuria, dolore addominale, debolezza muscolare, disturbi mentali e, nei casi gravi anche aritmia cardiaca e coma. Si parla di ipercalcemia quando le concentrazioni plasmatiche di calcio superano 2,6 mmol/l; pertanto occorre monitorare costantemente tali concentrazioni.
In caso di modesto sovradosaggio, il trattamento prevede un'immediata sospensione del calcio cloruro e di qualsiasi altro farmaco contenente calcio.
In caso di sovradosaggio grave (concentrazioni plasmatiche > 2,9 mmol/l), occorre intraprendere le seguenti misure:
- reidratazione tramite somministrazione di una soluzione di sodio coluro 0,9%;
- impiego dei diuretici non-tiazidici per favorire l'eliminazione del calcio;
- monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e magnesio; con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio delle funzione cardiaca, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emodialisi.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di calcio cloruro ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI CALCIO CLORURO ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, calcio cloruro ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del calcio cloruro. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Alcuni degli effetti indesiderati di seguito riportati si sono manifestati in caso di non adeguata somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache e vascolari
Vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie, sincope, arresto cardiaco, vampate, ipertensione, fibrillazione ventricolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Stravaso
necrosi tissutale, formazioni di ascessi, calcificazione cutanea, infezioni nella sede di iniezione, trombosi venosa, flebite, rossore, rush, dolore, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali).

Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrointestinale, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito.

Patologie renali e urinarie
Poliuria.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche
Dolore addominale, pneumotorace.

Patologie del sistema nervoso
Disturbi mentali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Debolezza muscolare.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

Periodo di validità dopo la diluizione:
<da completare a cura del titolare AIC>

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
Una fiala da 10 ml contiene
Principio attivo: calcio cloruro mg 500
(mEq/ml Ca^{++} 0,680)
(mmol/ml Ca_2 0,340)
(3,7 g di calcio cloruro = 1 g di calcio = 25 mmol = 50 mEq)
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione sterile e apirogena, limpida e incolore.

<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

5 mEq/10 ml concentrato per soluzione per infusione

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** 5 mEq/10 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una fiala da 10 ml contiene
Principio attivo: calcio cloruro g 0,37
(mEq/ml Ca^{++} 0,5)
(mmol/ml Ca_2 1,0)
(3,7 g di calcio cloruro = 1 g di calcio = 25 mmol = 50 mEq)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione sterile e apirogena, limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Il calcio cloruro è indicato:
- nelle ipocalcemie; nelle condizioni che richiedono un pronto aumento dei livelli ematici di calcio (es. insufficienza renale, ipoparatiroidismo, tetania, tetania neonatale, deficienza di vitamina D, alcalosi);
- nell'iperpotassiemia con conseguente tossicità cardiaca;
- nell'intossicazione da magnesio.

Inoltre, il calcio cloruro è indicato nella rianimazione cardiaca, in caso di scarsa o inadeguata contrazione del cuore a seguito di defibrillazione o di un trattamento con epinefrina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** concentrato per soluzione per infusione è una soluzione ipertonica e deve essere diluito prima della somministrazione; la soluzione è compatibile con glucosio 5% e sodio cloruro 0,9%. Una volta aperta la fiala, la soluzione deve essere usata immediatamente. Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.
Calcio cloruro è somministrato, dopo opportuna diluizione, per infusione endovenosa lenta, fatte salve le situazioni di emergenza.
Non superare la velocità di somministrazione di 0,35-0,7 mmol (0,7-1,4 mEq)/minuto, per evitare un danno venoso e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio a livello del cuore che possono causare una sincope (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione deve essere interrotta se il paziente manifesta dolore o rossore al sito di iniezione, in quanto ciò potrebbe indicare uno stravaso del farmaco.
È raccomandabile che il paziente rimanga disteso per un breve periodo dopo la somministrazione.
La dose e la velocità di dosaggio dipendono dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente.
Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico.
Ipocalcemia acuta
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 3,5-7 mmol (7–14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.
Bambini: la dose iniziale raccomandata è di 0,5-3,5 mmol (1-7 mEq) di calcio/kg di peso corporeo. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.
Tetania ipocalcemica
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 2,25-8 mmol (4,5-16 mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione fino al raggiungimento della risposta.
Bambini: la dose iniziale raccomandata è di 0,25-0,35 mmol di calcio/kg di peso corporeo. Ripetere la somministrazione ogni 6 – 8 ore fino al raggiungimento della risposta.
Iperpotassiemia
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1,12-7 mmol (2,25-14 mEq). Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 1-2 minuti. Durante la somministrazione è necessario monitorare l'ECG.

Intossicazione da magnesio
Adulti: la dose raccomandata è di 500 mg, somministrati lentamente con una velocità di somministrazione mai superiore a 1 ml/min. Ripetere la somministrazione soltanto se il quadro clinico non migliora.
Bambini e adolescenti: in pazienti al di sotto dei 18 anni, la diluzione minima è di 200 mg/10 ml somministrati in almeno 30 minuti.

Rianimazione cardiaca
Adulti: la dose raccomandata è di 8-16 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% (in genere 5-10 ml). Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 10 minuti.
La dose raccomandata è di 500 a 1000 mg per via endovenosa.
Bambini: la dose raccomandata è di 20 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% somministrati in 10-20 secondi durante l'arresto cardiaco, oppure in 5-10 minuti in perfusione. Se necessario, ripetere la dose dopo 10 minuti. La somministrazione in una vena centrale è da preferire, tuttavia anche la somministrazione intraossea è considerata accettabile.
Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale grave che hanno una clearance della creatinina al di sotto di 25 ml/min, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli sierici del calcio.

4.3 Controindicazioni
La somministrazione endovenosa di calcio cloruro è controindicata in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
- fibrillazione ventricolare, poiché il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie;
- calcoli renali, poiché possono esacerbare tale condizione;
- sarcoidosi, poiché possono potenziare l'ipercalcemia tipica di questa condizione;
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere paragrafo 4.5).

La preparazione iniettabile di calcio cloruro non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea.

4.6 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Il calcio cloruro deve essere usato con molta cautela nei pazienti:
- con patologie renali
- con patologie cardiache
- che hanno ricevuto una trasfusione di sangue in quanto le concentrazioni di ioni calcio possono risultare diverse da quelle previste.

Poiché il calcio cloruro è un acidificante, è necessario usare cautela nel caso venga somministrato in condizioni quali patologie renali, cuore polmonare, acidosi respiratoria o insufficienza respiratoria, in cui l'acidificazione può aggravare il quadro clinico.
Inoltre, occorre usare cautela nelle condizioni in cui si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia, come insufficienza renale cronica, disidratazione o sbilancio elettrolitico.
Poiché i sali di calcio possono aumentare il rischio di aritmie, si deve prestare attenzione nel prolungare la somministrazione di calcio cloruro in pazienti con patologie cardiache.
È fondamentale il monitoraggio dell'elettrocardiogramma e del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.

Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio durante la terapia per controllare che questi non eccedano.
Occorre anche monitorare le concentrazioni di calcio nelle urine per evitare ipercalciuria, poiché l'ipercalciuria può tramutarsi in ipercalcemia.
I dati sulla sicurezza e efficacia del farmaco nei bambini sono scarsi.
Non iniettare la soluzione concentrata come tale, ma solo dopo opportuna diluizione. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.
La somministrazione deve avvenire lentamente e attraverso una grande vena ad una velocità non superiore a 0,35-0,7 mmol /min, in modo da evitare eventuali danni alle vene e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio nel cuore che possono causare una sincope. Se il paziente manifesta dolore, occorre interrompere la somministrazione.
È preferibile evitare la somministrazione diretta nei tessuti cardiaci.
La somministrazione di calcio cloruro può causare vasodilatazione con conseguente abbassamento della pressione sanguigna.
La soluzione di calcio cloruro è irritante e, pertanto, non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea o nel tessuto peri-vascolare in quanto può verificarsi necrosi dei tessuti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
La soluzione di calcio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:
- diuretici tiazidici, in quanto si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici;
- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antiipertensivo del verapamil;
- medicinali contenenti magnesio, in quanto può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali;
- bloccanti neuromuscolari: i sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e un prolungamento dell'azione della tubocurarina.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale, sul parto e sullo sviluppo post-natale. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.
Il calcio cloruro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità: .
Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che il calcio cloruro è usato anche come salvavita nelle emergenze cardiache.
Allattamento
Seppure il calcio sia un normale costituente del latte materno, non è noto se il calcio cloruro venga escreto nel latte materno. Pertanto, il calcio cloruro non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del calcio cloruro, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Alcuni degli effetti indesiderati riportati di seguito si sono manifestati in caso di non adeguata somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache e vascolari
Vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie, sincope, arresto cardiaco, vampate, ipertensione, fibrillazione ventricolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Stravaso
necrosi tissutale, formazioni di ascessi, calcificazione cutanea, infezioni nella sede di iniezione, trombosi venosa, flebite, rossore, rush, dolore, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali).

Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrointestinale, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito.

Patologie renali e urinarie
Poliuria.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche
Dolore addominale, pneumotorace.

Patologie del sistema nervoso
Disturbi mentali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Debolezza muscolare.

4.9 Sovradosaggio
In caso di somministrazione di dosi elevate di calcio cloruro, può verificarsi ipercalcemia, soprattutto in pazienti con patologie renali. I sintomi tipici dell'ipercalcemia sono: sensazione di sete, nausea, vomito, costipazione, poliuria, dolore addominale, debolezza muscolare, disturbi mentali e, nei casi gravi anche aritmia cardiaca e coma. Si parla di ipercalcemia quando le concentrazioni plasmatiche di calcio superano 2,6 mmol/l; pertanto occorre monitorare costantemente tali concentrazioni.
In caso di modesto sovradosaggio, il trattamento prevede un'immediata sospensione del calcio cloruro e di qualsiasi altro farmaco contenente calcio.
In caso di sovradosaggio grave (concentrazioni plasmatiche > 2,9 mmol/l), occorre intraprendere le seguenti misure:
- reidratazione tramite somministrazione di una soluzione di sodio coluro 0,9%;
- impiego dei diuretici non-tiazidici per favorire l'eliminazione del calcio;
- monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e magnesio; con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio delle funzione cardiaca, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni elettrolitiche, codice ATC: B05XA07
Il calcio è un elemento essenziale per il mantenimento della funzionalità del sistema nervoso, muscolare, e scheletrico e della permeabilità delle membrane cellulari e dei capillari. Il calcio è un importante attivatore di diverse reazioni enzimatiche, essenziale in numerosi processi fisiologici, come la trasmissione dell'impulso nervoso, la contrazione cardiaca, la contrazione dei muscoli scheletrici, la funzione renale, la respirazione e la coagulazione sanguigna. Il calcio, inoltre, svolge un ruolo di regolazione (i) del rilascio e del deposito di neurotrasmettitori e ormoni, (ii) del legame con aminoacidi, (iii) dell'assorbimento della cianocobalammina (vitamina B_{12}) e (iv) della secrezione della gastrina. Il calcio contenuto nelle ossa è in costante scambio con quello presente nel plasma. Le concentrazioni plasmatiche di calcio sono strettamente mantenute nei loro limiti tramite un controllo endocrino effettuato da paratormone, calcitonina e vitamina D. Sotto l'influenza di questo controllo, quando i livelli plasmatici del calcio si riducono, il calcio viene rilasciato dalle ossa, quando, invece, i livelli plasmatici sono troppo elevati, il calcio viene sequestrato nelle ossa.
Pertanto, in tutte le condizioni patologiche (ipocalcemie, iperpotassiemia intossicazione da magnesio) in cui si verificano riduzioni eccessive e non controllate dei livelli plasmatici di calcio, la somministrazione endovenosa di una soluzione contenente calcio cloruro riporta tali livelli ai valori normali.

5.4 Proprietà farmacocinetiche
Normalmente il calcio è presente nel plasma in concentrazioni da 2,15 a 2,60 mmol/l.
Distribuzione
Circa il 99% del calcio totale è contenuto nelle ossa e nei denti, principalmente sottoforma di idrossiapatite [Ca10(PO4)6(OH)$_2$], tuttavia, sono presenti anche piccole tracce di calcio carbonato e calcio fosfato. Il rimanente 1% è contenuto in tessuti diversi dalle ossa e nei liquidi. Circa il 50% del calcio plasmatico è presente nella forma ionizzata (forma attiva fisiologicamente), il 45% è legato alle proteine (principalmente albumina) e il 5% è complessato con fosfato, citrato e altri anioni. In seguito a variazioni dell'albumina sierica di 1g/dl, le concentrazioni di calcio possono variare di circa 0,02 mmol/l. L'iperproteinemia è associata ad aumenti delle concentrazioni di calcio totale, mentre l'ipoproteinemia a diminuzioni delle stesse. L'acidosi determina un aumento della concentrazione di ioni calcio, mentre l'alcalosi una diminuzione.

Eliminazione
Circa l'80% del calcio è escreto tramite le feci; si tratta di calcio non assorbito o secreto tramite la bile e i succhi pancreatici nel lume intestinale. Il rimanente 20% del calcio è escreto per via renale con una clearance renale di 50 - 300 mg/giorno. Più del 95% del calcio filtrato tramite i glomeruli renali viene riassorbito nel tratto ascendente dell'ansa di Henle e nei tubuli distali e prossimali. L'escrezione urinaria del calcio è diminuita dal paratormone, dai diuretici tiazidici e dalla vitamina D; mentre viene aumentata dalla calcitonina, da altri diuretici e dall'ormone della crescita.
In caso di insufficienza renale cronica, l'escrezione del calcio diminuisce a causa della riduzione della velocità di filtrazione. Tuttavia, l'acidosi renale, può causare un aumento dell'escrezione renale. L'escrezione renale è più alta con una dieta ricca di proteine rispetto a una dieta povera di proteine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.
Il calcio cloruro ha diversi usi negli esperimenti di laboratorio, soprattutto come fonte di ioni calcio. Nei ratti e nei cani, un'iniezione intratesticolare di calcio cloruro viene impiegata come metodo di sterilizzazione. Tuttavia, da tali risultati non è possibile determinare quale sia la tossicità riproduttiva della sostanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità
La soluzione di calcio cloruro è incompatibile con:
- magnesio solfato: formazione di un precipitato;
- medicinali contenenti fosfato: formazione di un precipitato di calcio fosfato;
- medicinali contenenti carbonato: formazione di un precipitato di calcio carbonato;
- medicinali contenenti tartrato: formazione di un precipitato di calcio tartrato.

Sono state rilevate incompatibilità della soluzione di calcio cloruro con:
- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfotericina B: per lo sviluppo di intorpidimento;
- cefamandolo: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefamandolo;
- ceftriaxone sodico: per la formazione di precipitato, pertanto la somministrazione di soluzione di calcio non deve avvenire nelle 48 ore successive alla somministrazione di ceftriaxone;
- cefalotina: per incompatibilità fisica;
- cefradina: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefradina;
- clorfenamina: per incompatibilità fisica;
- dobutamina: per lo sviluppo di intorpidimento;
- emulsione grassa: per la presenza di flocculato;
- eparina sodica;
- indometacina: per la formazione di precipitato;
- nitrofurantoina sodica;
- prometazina: per la formazione di precipitato:
- propofol: per la formazione di precipitato;
- streptomicina: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomicina;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

6.3 Periodo di validità
<da completare a cura del titolare AIC>
Periodo di validità dopo la diluizione:
<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>
<da completare a cura del titolare AIC>
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Calcio cloruro <*nome ditta*> 5 mEq/10 ml concentrato per soluzione per infusione

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Soluzioni elettrolitiche

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Il calcio cloruro è indicato:
- nelle ipocalcemie; nelle condizioni che richiedono un pronto aumento dei livelli ematici di calcio (es. insufficienza renale, ipoparatiroidismo, tetania, tetania neonatale, deficienza di vitamina D, alcalosi);
- nell’iperpotassiemia con conseguente tossicità cardiaca;
- nell’intossicazione da magnesio.

Inoltre, il calcio cloruro è indicato nella rianimazione cardiaca, in caso di scarsa o inadeguata contrazione del cuore a seguito di defibrillazione o di un trattamento con epinefrina.

CONTROINDICAZIONI
La somministrazione endovenosa di calcio cloruro è controindicata in caso di:
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ipercalcemia, ipercalciuria o gravi patologie renali;
- fibrillazione ventricolare, poiché il calcio cloruro può aumentare il rischio di aritmie;
- calcoli renali, poiché possono esacerbare tale condizione;
- sarcoidosi, poiché possono potenziare l’ipercalcemia tipica di questa condizione;
- ipercoagulabilità;
- pazienti in terapia con glicosidi cardioattivi (vedere Interazioni).

La preparazione iniettabile di calcio cloruro non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea.

PRECAUZIONI PER L’USO
Il calcio cloruro deve essere usato con molta cautela nei pazienti:
- con patologie renali
- con patologie cardiache
- che hanno ricevuto una trasfusione di sangue in quanto le concentrazioni di ioni calcio possono risultare diverse da quelle previste.

Poiché il calcio cloruro è un acidificante, è necessario usare cautela nel caso venga somministrato in condizioni quali patologie renali, cuore polmonare, acidosi respiratoria o insufficienza respiratoria, in cui l’acidificazione può aggravare il quadro clinico.
Inoltre, occorre usare cautela nelle condizioni in cui si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia, come insufficienza renale cronica, disidratazione o sbilancio elettrolitico.
Poiché i sali di calcio possono aumentare il rischio di aritmie, si deve prestare attenzione nel prolungare la somministrazione di calcio cloruro in pazienti con patologie cardiache.
È fondamentale il monitoraggio dell’elettrocardiogramma e del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.
Occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio durante la terapia per controllare che questi non eccedano.
Occorre anche monitorare le concentrazioni di calcio nelle urine per evitare ipercalciuria, poiché l’ipercalciuria può tramutarsi in ipercalcemia.
I dati sulla sicurezza e efficacia del farmaco nei bambini sono scarsi.
Non iniettare la soluzione concentrata come tale, ma solo dopo opportuna diluizione. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.

La somministrazione deve avvenire lentamente e attraverso una grande vena ad una velocità non superiore a 0,35-0,7 mmol /min, in modo da evitare eventuali danni alle vene e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio nel cuore che possono causare una sincope. Se il paziente manifesta dolore, occorre interrompere la somministrazione.
È preferibile evitare la somministrazione diretta nei tessuti cardiaci.
La somministrazione di calcio cloruro può causare vasodilatazione con conseguente abbassamento della pressione sanguigna.
La soluzione di calcio cloruro è irritante e, pertanto, non deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea o nel tessuto peri-vascolare in quanto può verificarsi necrosi dei tessuti.

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
La soluzione di calcio cloruro può interagire con i seguenti medicinali:
- diuretici tiazidici, in quanto si può verificare ipercalcemia dovuta ad una minor escrezione renale del calcio;
- glicosidi cardioattivi (digitalici), digossina e digitossina, poiché un uso concomitante può aumentare il rischio di aritmie considerando che l'effetto inotropo e gli effetti tossici sono sinergici;
- verapamil (e altri bloccanti del canale del calcio), in quanto l'uso concomitante può diminuire l'effetto antiipertensivo del verapamil;
- medicinali contenenti magnesio, in quanto può aumentare il rischio di ipercalcemia o ipermagnesemia, soprattutto nei pazienti con disturbi renali;
- bloccanti neuromuscolari: i sali di calcio possono annullare l'azione dei bloccanti non depolarizzanti; in alcuni casi è stato anche osservato un aumento e un prolungamento dell'azione della tubocurarina.

AVVERTENZE SPECIALI
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
<u>Gravidanza</u>
Il calcio cloruro non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.
Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre considerare che il calcio cloruro è usato anche come salvavita nelle emergenze cardiache.
<u>Allattamento</u>
Seppure il calcio sia un normale costituente del latte materno, non è noto se il calcio cloruro venga escreto nel latte materno. Pertanto, il calcio cloruro non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non pertinente.

<u>Informazioni importanti su alcuni eccipienti</u>: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Calcio cloruro ***<nome ditta>*** concentrato per soluzione per infusione è una soluzione ipertonica e deve essere diluito prima della somministrazione; la soluzione è compatibile con glucosio 5% e sodio cloruro 0,9%. Una volta aperta la fiala, la soluzione deve essere usata immediatamente. Dopo la diluizione, usare per una singola e ininterrotta somministrazione, l'eventuale residuo deve essere eliminato.
Calcio cloruro è somministrato, dopo opportuna diluizione, per infusione endovenosa lenta, fatte salve le situazioni di emergenza.
Non superare la velocità di somministrazione di 0,35-0,7 mmol (0,7-1,4 mEq) /minuto, per evitare un danno venoso e per prevenire il raggiungimento di alte concentrazioni di calcio a livello del cuore che possono causare una sincope (vedere anche paragrafo 4.4).
La somministrazione deve essere interrotta se il paziente manifesta dolore o rossore al sito di iniezione, in quanto ciò potrebbe indicare uno stravaso del farmaco.
È raccomandabile che il paziente rimanga disteso per un breve periodo dopo la somministrazione.
La dose e la velocità di dosaggio dipendono dall'età, dal peso e dalle condizioni cliniche del paziente.
Occorre monitorare frequentemente le concentrazioni del calcio plasmatico.
Ipocalcemia acuta
<u>Adulti</u>: la dose iniziale raccomandata è di 3,5-7 mmol (7–14 mEq) di calcio. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.
<u>Bambini</u>: la dose iniziale raccomandata è di 0,5-3,5 mmol (1-7 mEq) di calcio/kg di peso corporeo. Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 1-3 giorni.

Tetania ipocalcemica
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 2,25-8 mmol (4,5-16 mEq) di calcio. Ripetere la somministrazione fino al raggiungimento della risposta.
Bambini: la dose iniziale raccomandata è di 0,25-0,35 mmol di calcio/kg di peso corporeo. Ripetere la somministrazione ogni 6 – 8 ore fino al raggiungimento della risposta.

Iperpotassiemia
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1,12-7 mmol (2,25-14 mEq). Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 1-2 minuti. Durante la somministrazione è necessario monitorare l'ECG.

Intossicazione da magnesio
Adulti: la dose raccomandata è di 500 mg, somministrati lentamente con una velocità di somministrazione mai superiore a 1 ml/min. Ripetere la somministrazione soltanto se il quadro clinico non migliora.
Bambini e adolescenti: in pazienti al di sotto dei 18 anni, la diluzione minima è di 200 mg/10 ml somministrati in almeno 30 minuti.

Rianimazione cardiaca
Adulti: la dose raccomandata è di 8-16 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% (in genere 5-10 ml). Se necessario, ripetere la somministrazione ad intervalli di 10 minuti.
La dose raccomandata è di 500 a 1000 mg per via endovenosa.
Bambini: la dose raccomandata è di 20 mg/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% somministrati in 10-20 secondi durante l'arresto cardiaco, oppure in 5-10 minuti in perfusione. Se necessario, ripetere la dose dopo 10 minuti. La somministrazione in una vena centrale è da preferire, tuttavia anche la somministrazione intraossea è considerata accettabile.
Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale grave che hanno una clearance della creatinina al di sotto di 25 ml/min, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli sierici del calcio.

La soluzione di calcio cloruro è incompatibile con:
- magnesio solfato: formazione di un precipitato;
- medicinali contenenti fosfato: formazione di un precipitato di calcio fosfato;
- medicinali contenenti carbonato: formazione di un precipitato di calcio carbonato;
- medicinali contenenti tartrato: formazione di un precipitato di calcio tartrato.

Sono state rilevate incompatibilità della soluzione di calcio cloruro con:
- aminofillina: per la formazione di precipitato;
- amfotericina B: per lo sviluppo di intorpidimento;
- cefamandolo: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefamandolo;
- ceftriaxone sodico: per la formazione di precipitato, pertanto la somministrazione di soluzione di calcio non deve avvenire nelle 48 ore successive alla somministrazione di ceftriaxone;
- cefalotina: per incompatibilità fisica;
- cefradina: per la presenza di sodio carbonato nella preparazione di cefradina;
- clorfenamina: per incompatibilità fisica;
- dobutamina: per lo sviluppo di intorpidimento;
- emulsione grassa: per la presenza di flocculato;
- eparina sodica;
- indometacina: per la formazione di precipitato;
- nitrofurantoina sodica;
- prometazina: per la formazione di precipitato:
- propofol: per la formazione di precipitato;
- streptomicina: poiché il calcio potrebbe inibire l'attività della streptomicina;
- tetracicline: i sali di calcio possono complessare le tetracicline.

SOVRADOSAGGIO
In caso di somministrazione di dosi elevate di calcio cloruro, può verificarsi ipercalcemia, soprattutto in pazienti con patologie renali. I sintomi tipici dell'ipercalcemia sono: sensazione di sete, nausea, vomito, costipazione, poliuria, dolore addominale, debolezza muscolare, disturbi mentali e, nei casi gravi anche aritmia cardiaca e coma. Si parla di ipercalcemia quando le concentrazioni plasmatiche di calcio superano 2,6 mmol/l; pertanto occorre monitorare costantemente tali concentrazioni.
In caso di modesto sovradosaggio, il trattamento prevede un'immediata sospensione del calcio cloruro e di qualsiasi altro farmaco contenente calcio.
In caso di sovradosaggio grave (concentrazioni plasmatiche > 2,9 mmol/l), occorre intraprendere le seguenti misure:
- reidratazione tramite somministrazione di una soluzione di sodio coluro 0,9%;
- impiego dei diuretici non-tiazidici per favorire l'eliminazione del calcio;

- monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio e magnesio; con immediato ripristino dei livelli ai valori normali;
- monitoraggio delle funzione cardiaca, impiego dei beta-bloccanti per ridurre il rischio di aritmia cardiaca;
- eventuale ricorso all'emodialisi.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di calcio cloruro ***<nome ditta>***avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI CALCIO CLORURO ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, calcio cloruro ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del calcio cloruro. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Alcuni degli effetti indesiderati riportati di seguito si sono manifestati in caso di non adeguata somministrazione del farmaco, ad esempio somministrazione troppo veloce o via di somministrazione diversa da quella endovenosa.

Patologie cardiache e vascolari
Vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie, sincope, arresto cardiaco, vampate, ipertensione, fibrillazione ventricolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Stravaso
necrosi tissutale, formazioni di ascessi, calcificazione cutanea, infezioni nella sede di iniezione, trombosi venosa, flebite, rossore, rush, dolore, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Ipercalcemia, sindrome di Burnett (sindrome latte-alcali).

Patologie gastrointestinali
Irritazione gastrointestinale, stipsi, sapore metallico, sapore calcareo, nausea, vomito.

Patologie renali e urinarie
Poliuria.

Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche
Dolore addominale, pneumotorace.

Patologie del sistema nervoso
Disturbi mentali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Debolezza muscolare.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non usare il medicinale se la soluzione non si presenta limpida, incolore o se contiene particelle.

Periodo di validità dopo la diluizione:
<da completare a cura del titolare AIC>

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
Una fiala da 10 ml contiene
Principio attivo: calcio cloruro g 0,37
(mEq/ml Ca^{++} 0,5)
(mmol/ml Ca_2 1,0)
(3,7 g di calcio cloruro = 1 g di calcio = 25 mmol = 50 mEq)
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione sterile e apirogena, limpida e incolore.
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

CHININA CLORIDRATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Chinina cloridrato ***<nome ditta>*** 500 mg/2 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni fiala contiene
Principio attivo: chinina bicloridrato 500 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione per infusione .
L'aspetto è limpido e incolore o leggermente paglierino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento dei casi gravi di malaria dovuti a ceppi di *Plasmodium falciparum* o ad infezione mista a specie non note.
La somministrazione parenterale deve essere sostituita da quella orale non appena le condizioni del paziente lo consentano.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Il dosaggio della chinina cloridrato è calcolato in rapporto al peso corporeo sia nell'adulto sia nel bambino.
La dose di carico iniziale è di 20 mg/kg (fino alla dose massima di 1,4 g) infusa in 4 ore.
La dose di carico non deve essere somministrata ai pazienti che hanno assunto chinina (o chinidina) o meflochina nella 24 ore precedenti.
Dopo un intervallo di 8-12 ore il trattamento prosegue con una dose di mantenimento di 10 mg/kg (fino alla dose massima di 700 mg) infusa in 4 ore da ripetere ad intervalli di 8-12 ore fino a quando le condizioni del paziente non consentono la somministrazione orale.
La dose di mantenimento deve essere ridotta a 5-7 mg/kg nei soggetti con insufficienza renale o quando il trattamento parenterale è richiesto per più di 48 ore.

Nei reparti di terapia intensiva la dose di carico può essere somministrata, in alternativa, alla dose di 7 mg/kg infusa in 30 minuti, seguita immediatamente da una dose di 10 mg/kg in 4 ore.
Dopo un intervallo di 8-12 ore la dose di mantenimento prosegue come descritto.

Il concentrato non deve essere somministrato come tale ma solo dopo opportuna diluizione con almeno 10 volumi di soluzione fisiologica.
Somministrare solo per infusione endovenosa lenta.
L'eventuale soluzione diluita residua non può essere riutilizzata e deve essere eliminata.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo (si tenga conto della possibilità di reazione crociata tra chinina e chinidina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Miastenia gravis: la chinina ha attività di blocco neuromuscolare e può peggiorare la debolezza muscolare nei pazienti affetti da miastenia gravis.
- Carenza di glucosio- 6-fosfato-deidrogenasi: emolisi e anemia emolitica possono manifestarsi in soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi trattati con chinina. La somministrazione di chinina deve essere interrotta immediatamente in caso di emolisi.
- Prolungamento dell'intervallo QT.
- Neurite ottica
- Anamnesi di reazioni di ipersensibilità associate a un precedente uso di chinina. Queste includono anche:
  - porpora trombotica trombocitopenica o sindrome uremica emolitica,
  - trombocitopenia,
  - febbre emoglobinurica (emolisi acuta intravascolare, emoglobinuria ed emoglobinemia).
- Uso concomitante di amiodarone, astemizolo, terfenadina, tioridazina, pimozide, droperidolo, alofantrina, cisapride, levacetilmetadolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
L'accertamento dell'eventuale ipersensibilità al principio attivo deve tenere conto della possibilità di reazioni crociate tra chinina e chinidina.

La chinina può determinare, per stimolazione dell'increzione insulinica, una grave ipoglicemia potenzialmente letale, specialmente in gravidanza o nelle infezioni gravi e prolungate. I valori glicemici devono essere controllati prima della somministrazione e accuratamente monitorati nel corso del trattamento; può essere opportuna la somministrazione preventiva di soluzione glucosata.
L'insorgenza di febbre emoglobinurica ("blackwater fever": caratterizzata da emolisi massiva, emoglobinemia e emoglobinuria), una rara reazione di ipersensibilità che può causare insufficienza renale anche ad esito letale, è più frequente nelle donne gravide.
Gli effetti del farmaco possono aggravare le condizioni di soggetti con alterazioni del ritmo cardiaco (e.s. fibrillazione atriale, difetti di conduzione, blocchi) o altre gravi patologie cardiache, asma, emoglobinuria, neurite ottica, tinnito; in questi casi la somministrazione di chinina richiede particolare cautela.
L'infusione rapida può causare ipotensione grave.
L'uso concomitante di meflochina aumenta il rischio di convulsioni e di aritmie; la meflochina può essere somministrata solo dopo un intervallo di almeno 12 ore dall'ultima dose di chinina (vedere paragrafo 4.5).
Particolare cautela è richiesta nei soggetti con insufficienza epatica o renale per la conseguente modifica della cinetica del farmaco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
La chinina cloridrato può interferire con i seguenti farmaci:
- inibitori del CYP450 (CYP3A4: per es. eritromicina, saquinavir, ketoconazolo e troleamdomicina; non specifici: per es. cimetidina e ranitidina), in quanto può verificarsi una diminuzione del metabolismo della chinina con conseguente aumento della tossicità;
- induttori del CYP450 (CYP3A4: per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina), in quanto può verificarsi un aumento del metabolismo della chinina con conseguente diminuzione dell'efficacia;
- substrati del CYP1A2 (per es. teofillina e aminofillina): la somministrazione contemporanea di chinina e teofillina o aminofillina può diminuire la concentrazione plasmatica della teofillina e può ridurre l'effetto di teofillina e aminofillina;
- substrati del CYP3A4 (per es. atorvastatina): la chinina aumenta la concentrazione plasmatica della atorvastatina, aumentando così il rischio di miopatia o rabdomiolisi;
- substrati del CYP2D6 (per es. desipramina): la chinina diminuisce il metabolismo della desipramina nei metabolizzatori rapidi CYP2D6 ma non ha effetti nei metabolizzatori lenti CYP2D6;
- antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio possono ritardare o diminuire l'assorbimento della chinina;
- agenti alcalinizzanti urinari (acetazolamide, sodio bicarbonato) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche della chinina;
- digossina: la co-somministrazione può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della digossina e una riduzione della sua clearance biliare; pertanto se la co-somministrazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare e aggiustare la dose di digossina;
- farmaci che prolungano l'intervallo QT (astemizolo, meflochina, droperidolo, iloperidone, lapatinib, sunitinib, metadone, cisapride, terfenadina, pimoxide e chinidina): per un aumentato rischio di cardiotossicità;
- bloccanti neuromuscolari (pancuronio, succinilcolina, tubocurarina): la chinina può aumentare l'effetto di blocco neuromuscolare della succinilcolina e della tubocurarina.
- ciclosporina: la chinina può ridurre la concentrazione plasmatica della ciclosporina diminuendone l'efficacia;
- flecainide: la chinina può interferire con il metabolismo della flecainide aumentandone la tossicità (aritmie cardiache);
- metformina: la chinina può aumentare la concentrazione plasmatica della metformina per riduzione della clearance;
- ritonavir: la co-somministrazione di chinina e ritonavir può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della chinina e di conseguenza aumentarne la tossicità;
- warfarin e anticoagulanti orali: la chinina può aumentare l'azione del warfarin e di altri anticoagulanti orali;
- eparine: la chinina può interferire con l'effetto anticoagulante.

In particolare:
Associazioni controindicate (evitare l'uso concomitante – vedere paragrafo 4.3)
Antiaritmici – *Amiodarone*: aumento del rischio di aritmie ventricolari; a causa della lunga emivita dell'amiodarone il rischio persiste per diverse settimane (o anche mesi) dopo l'interruzione del trattamento.
Antistaminici – *Astemizolo* e *terfenadina*: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Antipsicotici – *Tioridazina, pimozide* e *droperidolo*: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Antimalarici – *Alofantrina*: aumento del rischio di aritmie.
Cisapride: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Levacetilmetadolo: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio
Acidificanti delle urine – Aumento della clearance renale, riduzione dell'emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.
Alcalinizzanti delle urine – (es. *acetazolamide*, *bicarbonato di sodio*) Riduzione della clearance di chinina, aumento dell'emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.
Antimalarici – *Meflochina*: aumento del rischio di convulsioni e di aritmie; questo non impedisce l'uso di chinina per via endovenosa nei casi gravi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Antiulcera peptica – *Cimetidina*: inibisce il metabolismo e aumenta la concentrazione plasmatica della chinina.
Antiaritmici – Aumento della concentrazione plasmatica di *flecainide*.
Anticoagulanti – Inibizione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K e conseguente aumento dell'attività di *warfarin* e altri antagonisti della vitamina K.
Glicosidi cardiaci – Aumento della concentrazione plasmatica di *digossina*.
Miorilassanti – (e.g. *pancuronio*, *succinilcolina*, *tubocurarina*) Aumento dell'azione miorilassante e del conseguente rischio di deficit della muscolatura respiratoria.

Interferenze con i test di laboratorio.
La chinina può imbrunire il colore dell'urina e interferire con i seguenti test di laboratorio: dosaggio della chinidina plasmatica (falso aumento); VES (falsa riduzione); determinazione urinaria di: 17-idrossicorticosteroidi, 17-chetosteroidi e catecolamine (falso aumento).

Inoltre, la chinina può interagire con il succo di pompelmo che, inibendo il CYP450, può ridurre il metabolismo della chinina e aumentarne la tossicità.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
La chinina può causare effetti dannosi sulla gravidanza (in particolare suscettibilità alla ipoglicemia iperinsulimemica e alla febbre emoglobinurica (vedere paragrafo 4.4) e sul feto (in particolare, ipoplasia del nervo acustico e conseguente sordità).
Tuttavia, occorre tenere conto della pericolosità della malaria in gravidanza (specialmente nell'ultimo trimestre).
La chinina deve essere somministrata nei casi di assoluta necessità quando i benefici attesi superino i possibili rischi.
Allattamento
La chinina è escreta nel latte materno in concentrazioni inferiori a quelle plasmatiche; nei lattanti con carenza di glucoso-6-fosfato-deidrogenasi può causare emolisi grave.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Chinina cloridrato compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa di possibili disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della chinina organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie cardiache
Angina pectoris
Torsione di punta
Vasculiti
Aritmie ventricolari
Fibrillazione atriale
Alterazioni della conduzione atrio-ventricolare.
Ipotensione grave (conseguente ad infusione rapida)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Eritema multiforme
Eruzioni cutanee
Edema facciale
Angioedema (specialmente al volto)
Arrossamento cutaneo transitorio
Prurito
Fotosensibilità
Sudorazione eccessiva
Necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).
Porpora trombotica trombocitopenica.

<u>Patologie endocrine</u>
Ipoglicemia

<u>Patologie gastrointestinali</u>
Disfagia
Dolore epigastrico
Dolori addominali
Nausea
Vomito

<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>
Trombocitopenia
Leucopenia
Pancitopenia
Porfiria
emolisi
Coagulopatia
Coagulazione intravascolare disseminata
Ipoprotrombinemia
Metaemoglobinemia
Mielosoppressione
Agranulocitosi.

<u>Patologie epatobiliari</u>
Epatotossicità (epatite colostatica) ed epatiti granulomatose

<u>Disturbi del sistema immunitario</u>
Reazioni di ipersensibilità
Fotosensibilità
Lupus anticoagulante

<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>
Miastenia gravis

<u>Patologie del sistema nervoso</u>
Apprensione
Confusione
Emicrania, cefalea
Agitazione, inquietudine
Sincope
Vertigini, convulsioni

<u>Patologie dell'occhio</u>
Visione dei colori anomala
Vista annebbiata
Diplopia
Nistagmo
Fotofobia
Scotoma
Disturbi della vista
Restringimento del campo visivo
Cecità notturna, cecità temporanea
Midriasi.
Raramente: cecità.

<u>Patologie dell’orecchio e del labirinto</u>
Ototossicità
Tinnito
Ipoacusia
sordità (generalmente reversibile)
vertigini.

<u>Patologie renali e urinarie</u>
Febbre emoglobinurica

Sindrome uremico-emolitica
Nefrite interstiziale
Nefrotossicità
Emoglobinuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Asma
Infiltrato polmonare
Depressione respiratoria
Dispnea

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
Cinconismo – La somministrazione di chinina può causare tossicità dose-dipendente caratterizzata da un tipico corteo sintomatologico ("cinconismo"). Nelle forme lievi è presente: tinnito, cefalea, nausea, disturbi visivi (ad esempio: offuscamento, scotomi, fotofobia, alterata percezione dei colori), vertigini, dispnea, febbre. Proseguendo il trattamento o dopo dosi singole elevate compaiono: manifestazioni gastrointestinali (vomito, dolore addominale, diarrea), cardiovascolari (arresto sinusale, ritmo giunzionale, blocco atrio-ventricolare, tachicardia e fibrillazione ventricolari), cutanee (cute calda e arrossata, eruzioni cutanee), depressione respiratoria, confusione mentale, convulsioni e peggioramento dei disturbi della vista (compresa la cecità temporanea).

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione
Reazioni di ipersensibilità – La reazione più frequentemente osservata è un arrossamento cutaneo accompagnato da intenso prurito generalizzato.
Altre reazioni meno frequenti sono: eruzioni cutanee (orticarioidi, papulari, scarlattiniformi), angioedema (specialmente al volto), alterazioni ematologiche (incluse trombocitopenia e coagulazione intravascolare disseminata), insufficienza renale acuta e asma.
Raramente: febbre emoglobinurica ("blackwater fever") (vedere paragrafo 4.4).
Altri – Febbre.
Alterazioni del sito di somministrazione – La chinina è una sostanza molto irritante: dopo l'infusione endovenosa possono verificarsi tromboflebiti.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio della chinina è associato con gravi complicazioni, incluso deficit visivo, ipoglicemia, aritmia cardiaca e morte. Il deficit visivo può andare dalla visione offuscata e deficit della percezione dei colori fino alla restrizione del campo visivo e cecità permanente.
Il cinconismo si manifesta virtualmente in tutti i pazienti in sovradosaggio. I sintomi comprendono emicrania, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, tinnito, vertigini, deficit auditivo, sudorazione, visione offuscata, sordità, cecità, grave aritmia cardiaca, ipotensione e collasso circolatorio.
La tossicità a carico del sistema nervoso centrale (sonnolenza, perdita di conoscenza, atassia, convulsioni, depressione respiratoria e coma) è stata segnalata in seguito a sovradosaggio di chinina così come edema polmonare e sindrome da distress respiratorio negli adulti.
La maggior parte delle reazioni sono dose-correlate, tuttavia, alcune reazioni possono essere idiosincrasiche, con variabilità tra pazienti nella risposta agli effetti della chinina. Una dose letale di chinina non è stata ancora identificata; tuttavia, sono stati segnalati esiti fatali in seguito ad assunzione di 2-8 grammi negli adulti.
La chinina, come la chinidina, ha caratteristiche antiaritmiche di classe I. La cardiotossicità della chinina è dovuta alla sua azione inotropa negativa e al suo effetto sulla conduzione cardiaca che causa una riduzione della frequenza di depolarizzazione e conduzione e un aumento del potenziale d'azione e del periodo refrattario.
Variazioni dell'ECG sono state osservate con sovradosaggio di chinina e includono tachicardia sinusale, prolungamento del tratto PR, inversione della curva T, blocco di branca e prolungamento dell'intervallo QT.
Per la sua attività alfa-bloccante, la chinina può causare ipotensione e peggioramento della depressione miocardica per diminuzione della perfusione coronarica.
Il sovradosaggio di chinina è stato associato anche a ipotensione, shock cardiogenico e collasso circolatorio, aritmia ventricolare, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, ritmo idioventricolare, torsione di punta, bradicardia e blocco atrioventricolare.
La chinina è rapidamente assorbita e il tentativo di rimozione dallo stomaco per mezzo della lavanda gastrica può non essere efficace. Dosi multiple di carbone vegetale hanno diminuito le concentrazioni plasmatiche della chinina. La diuresi acida forzata, l'emodialisi, l'emoperfusione con colonna di carbone e scambi di plasma non sono stati significativamente efficaci nell'aumentare l'eliminazione della chinina.
L'acidificazione delle urine aumenta l'escrezione renale della chinina, ma in presenza di emoglobinuria aumenta il rischio di blocco renale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimalarici, codice ATC: P01BC01

La chinina è uno schizoonticida, con attività contro il Plasmodium vivax, Plasmodium malariae e Plasmodium falciparum. Il farmaco non è attivo contro gli sporozoiti o le forme pre-eritrocitarie di questi organismi. Gli effetti gametocidi valgono per il P. vivax e il P. malariae, ma non per il P. falciparum. Il meccanismo d'azione della chinina non è stato ancora completamente chiarito. Il farmaco potrebbe intercalarsi tra le catene del DNA bloccandone le attività oppure potrebbe interferire con l'uptake dell'ossigeno o con il metabolismo dei carboidrati. La chinina potrebbe anche aumentare il pH intracellulare.

Nel muscolo scheletrico, la chinina aumenta il periodo di refrattarietà del muscolo e diminuisce l'eccitabilità della placca motoria. La risposta tensiva del muscolo a un singolo stimolo è aumentata. L'effetto netto è una riduzione dell'attività del muscolo scheletrico.

La chinina ha effetti antipiretici, analgesici e ossitocici. Ha effetti cardiaci simili a quelli della chinidina che è uno stereoisomero della chinina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La massima concentrazione ematica dopo somministrazione orale viene raggiunta dopo 1 – 3,2 ore. In pazienti con insufficienza renale cronica e in soggetti con normale funzione renale, la massima concentrazione ematica dopo la somministrazione orale di 600 mg viene raggiunta rispettivamente dopo 4,5 ore e 1,6 ore.

Biodisponibilità dopo somministrazione orale 76-88%

Distribuzione

La chinina si distribuisce rapidamente in tutto l'organismo (volume di distribuzione 1,80 □ 3,61 l/kg in soggetti normali). Questo volume si riduce nelle forme acute di malaria (0,78 l/kg). Il 40% della chinina si concentra negli eritrociti. Il 90% circa della chinina nel plasma si lega alle proteine plasmatiche; la percentuale cresce nelle forme gravi di malaria, quando si concentrano nel plasma alti livelli di □1-glicoproteine acide. Queste ultime neutralizzano la tossicità del dosaggio elevato e della somministrazione prolungata del farmaco, riducendo la sua frazione libera. La concentrazione delle □-1-glicoproteine acide diminuisce con il miglioramento delle condizioni del paziente, ma diminuisce anche la concentrazione di chinina, in seguito all'aumento del volume apparente di distribuzione e della clearance sistemica. La gravità dell'infezione malarica altera la farmacocinetica delle chinina in particolare riducendo il volume di distribuzione apparente e la clearance sistemica; l'emivita del farmaco varia da 4,1 a 11,1 ore e si osserva un prolungamento nei pazienti anziani, nei pazienti con epatite e nei pazienti con insufficienza renale cronica.

La chinina attraversa la barriera placentare.

Metabolismo ed escrezione

Il metabolismo della chinina è prevalentemente epatico e quantitativamente rilevante: solo il 20% di una dose viene escreto inalterato nelle urine; il resto viene ossidato a composti idrossilati, che vengono eliminati per via renale. I metaboliti identificati sono i derivati 2 o 6 idrossichinolinici e la 3 idrossichinina. Nelle urine si rilevano anche la chinina 10, 11 epossido e la chinina 10, 11 didrodiolo. Dopo somministrazione ripetuta non si verificano fenomeni di accumulo nell'organismo. Nelle forme di malaria, associate a compromissione epatica, il metabolismo della chinina può essere rallentato.

L'escrezione renale che, oltre che per filtrazione glomerulare, sembra avvenire per secrezione tubulare, è aumentata dall'acidificazione dell'urina. Circa il 5% del farmaco è eliminato con le feci. Non vi sono ancora prove certe dell'esistenza di una circolazione entero-epatica. Piccole quantità di chinina si ritrovano nella bile e nella saliva.

Emivita di eliminazione: 4,1 – 11,1 ore. In soggetti anziani, con epatite o con insufficienza renale cronica l'emivita di eliminazione va da 12 a 26 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

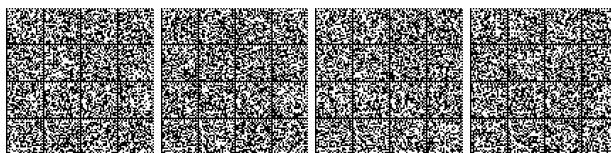
6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con alcali.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare nel confezionamento originale ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce
Il concentrato deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala; dopo la diluizione il medicinale deve essere utilizzato immediatamente; l'eventuale residuo deve essere eliminato.
Non utilizzare il concentrato se l'aspetto è alterato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Chinina cloridrato *<nome ditta>* 500 mg/2 ml concentrato per soluzione per infusione

Categoria farmaco terapeutica
Antimalarici

Indicazioni terapeutiche
Trattamento dei casi gravi di malaria dovuti a ceppi di *Plasmodium falciparum* o ad infezione mista a specie non note.
La somministrazione parenterale deve essere sostituita da quella orale non appena le condizioni del paziente lo consentano

Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo (si tenga conto della possibilità di reazione crociata tra chinina e chinidina) o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Miastenia gravis: la chinina ha attività di blocco neuromuscolare e può peggiorare la debolezza muscolare nei pazienti affetti da miastenia gravis.
- Carenza di glucosio 6-fosfato-deidrogenasi: emolisi e anemia emolitica possono manifestarsi in soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi trattati con chinina; la somministrazione di chinina deve essere interrotta immediatamente in caso di emolisi.
- Prolungamento dell'intervallo QT.
- Neurite ottica
- Anamnesi di reazioni di ipersensibilità associate a un precedente uso di chinina. Queste includono anche:
  - porpora trombotica trombocitopenica o sindrome uremica emolitica,
  - trombocitopenia,
  - febbre emoglobinurica (emolisi acuta intravascolare, emoglobinuria ed emoglobinemia).
- Uso concomitante di amiodarone, astemizolo, terfenadina, tioridazina, pimozide, droperidolo, alofantrina, cisapride, levacetilmetadolo (vedere Interazioni).

Precauzioni per l'uso
L'accertamento dell'eventuale ipersensibilità al principio attivo deve tenere conto della possibilità di reazioni crociate tra chinina e chinidina.
La chinina può determinare, per stimolazione dell'increzione insulinica, una grave ipoglicemia potenzialmente letale, specialmente in gravidanza o nelle infezioni gravi e prolungate. I valori glicemici devono essere controllati prima della somministrazione e accuratamente monitorati nel corso del trattamento; può essere opportuna la somministrazione preventiva di soluzione glucosata.

L'insorgenza di febbre emoglobinurica ("blackwater fever": caratterizzata da emolisi massiva, emoglobinemia ed emoglobinuria), una rara reazione di ipersensibilità che può causare insufficienza renale anche ad esito letale, è più frequente nelle donne gravide.
Gli effetti del farmaco possono aggravare le condizioni di soggetti con alterazioni del ritmo cardiaco (e.s. fibrillazione atriale, difetti di conduzione, blocchi) o altre gravi patologie cardiache, asma, emoglobinuria, neurite ottica, tinnito; in questi casi la somministrazione di chinina richiede particolare cautela.
L'infusione rapida può causare ipotensione grave.
L'uso concomitante di meflochina aumenta il rischio di convulsioni e di aritmie; la meflochina può essere somministrata solo dopo un intervallo di almeno 12 ore dall'ultima dose di chinina (vedere paragrafo 4.5).
Particolare cautela è richiesta nei soggetti con insufficienza epatica o renale per la conseguente modifica della cinetica del farmaco.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
La chinina cloridrato può interferire con i seguenti farmaci:

- inibitori del CYP450 (CYP3A4: per es. eritromicina, saquinavir, ketoconazolo e troleamdomicina; non specifici: per es. cimetidina e ranitidina), in quanto può verificarsi una diminuzione del metabolismo della chinina con conseguente aumento della tossicità;
- induttori del CYP450 (CYP3A4: per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina), in quanto può verificarsi un aumento del metabolismo della chinina con conseguente diminuzione dell'efficacia;
- substrati del CYP1A2 (per es. teofillina e aminofillina): la somministrazione contemporanea di chinina e teofillina o aminofillina può diminuire la concentrazione plasmatica della teofillina e può ridurre l'effetto di teofillina e aminofillina;
- substrati del CYP3A4 (per es. atorvastatina): la chinina aumenta la concentrazione plasmatica della atorvastatina, aumentando così il rischio di miopatia o rabdomiolisi;
- substrati del CYP2D6 (per es. desipramina): la chinina diminuisce il metabolismo della desipramina nei metabolizzatori rapidi CYP2D6 ma non ha effetti nei metabolizzatori lenti CYP2D6;
- antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio possono ritardare o diminuire l'assorbimento della chinina;
- agenti alcalinizzanti urinari (acetazolamide, sodio bicarbonato) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche della chinina;
- digossina: la co-somministrazione può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della digossina e una riduzione della sua clearance biliare; pertanto se la co-somministrazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare e aggiustare la dose di digossina;
- farmaci che prolungano l'intervallo QT (astemizolo, meflochina, droperidolo, iloperidone, lapatinib, sunitinib, metadone, cisapride, terfenadina, pimoxide e chinidina): per un aumentato rischio di cardiotossicità;
- bloccanti neuromuscolari (pancuronio, succinilcolina, tubocurarina): la chinina può aumentare l'effetto di blocco neuromuscolare della succinilcolina e della tubocurarina.
- ciclosporina: la chinina può ridurre la concentrazione plasmatica della ciclosporina diminuendone l'efficacia;
- flecainide: la chinina può interferire con il metabolismo della flecainide aumentandone la tossicità (aritmie cardiache);
- metformina: la chinina può aumentare la concentrazione plasmatica della metformina per riduzione della clearance;
- ritonavir: la co-somministrazione di chinina e ritonavir può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della chinina e di conseguenza aumentarne la tossicità;
- warfarin e anticoagulanti orali: la chinina può aumentare l'azione del warfarin e di altri anticoagulanti orali;
- eparine: la chinina può interferire con l'effetto anticoagulante.

In particolare:
<u>Associazioni controindicate (evitare l'uso concomitante – vedere paragrafo 4.3)</u>
Antiaritmici – *Amiodarone*: aumento del rischio di aritmie ventricolari; a causa della lunga emivita dell'amiodarone il rischio persiste per diverse settimane (o anche mesi) dopo l'interruzione del trattamento.
Antistaminici – *Astemizolo* e *terfenadina*: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Antipsicotici – *Tioridazina, pimozide* e *droperidolo*: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Antimalarici – *Alofantrina*: aumento del rischio di aritmie.
Cisapride: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Levacetilmetadolo: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

<u>Associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio</u>
Acidificanti delle urine – Aumento della clearance renale, riduzione dell'emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.

Alcalinizzanti delle urine – (es. *acetazolamide*, *bicarbonato di sodio*) Riduzione della clearance di chinina, aumento dell'emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.
Antimalarici – *Meflochina*: aumento del rischio di convulsioni e di aritmie; questo non impedisce l'uso di chinina per via endovenosa nei casi gravi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Antiulcera peptica – *Cimetidina*: inibisce il metabolismo e aumenta la concentrazione plasmatica della chinina.
Antiaritmici – Aumento della concentrazione plasmatica di *flecainide*.
Anticoagulanti – Inibizione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K e conseguente aumento dell'attività di *warfarin* e altri antagonisti della vitamina K.
Glicosidi cardiaci – Aumento della concentrazione plasmatica di *digossina*.
Miorilassanti – (e.g. *pancuronio*, *succinilcolina*, *tubocurarina*) Aumento dell'azione miorilassante e del conseguente rischio di deficit della muscolatura respiratoria.

Interferenze con i test di laboratorio.
La chinina può imbrunire il colore dell'urina e interferire con i seguenti test di laboratorio: dosaggio della chinidina plasmatica (falso aumento); VES (falsa riduzione); determinazione urinaria di: 17-idrossicorticosteroidi, 17-chetosteroidi e catecolamine (falso aumento).

Inoltre, la chinina può interagire con il succo di pompelmo che, inibendo il CYP450, può ridurre il metabolismo della chinina e aumentarne la tossicità.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
Gravidanza
La chinina può causare effetti dannosi sulla gravidanza (in particolare suscettibilità alla ipoglicemia iperinsulimemica e alla febbre emoglobinurica) e sul feto (in particolare, ipoplasia del nervo acustico e conseguente sordità).
Tuttavia, occorre tenere conto della pericolosità della malaria in gravidanza (specialmente nell'ultimo trimestre).
La chinina deve essere somministrata nei casi di assoluta necessità quando i benefici attesi superino i possibili rischi.
Allattamento
La chinina è escreta nel latte materno in concentrazioni inferiori a quelle plasmatiche; nei lattanti con carenza di glucoso-6-fosfato-deidrogenasi può causare emolisi grave.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Chinina cloridrato compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa di possibili disturbi visivi (vedere effetti indesiderati).
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

Dose modo e tempo di somministrazione
Il dosaggio della chinina cloridrato è calcolato in rapporto al peso corporeo sia nell'adulto che nel bambino.
La dose di carico iniziale è di 20 mg/kg (fino alla dose massima di 1,4 g) infusa in 4 ore.
La dose di carico non deve essere somministrata ai pazienti che hanno assunto chinina (o chinidina) o meflochina nella 24 ore precedenti.
Dopo un intervallo di 8-12 ore il trattamento prosegue con una dose di mantenimento di 10 mg/kg (fino alla dose massima di 700 mg) infusa in 4 ore da ripetere ad intervalli di 8-12 ore fino a quando le condizioni del paziente non consentono la somministrazione orale.
La dose di mantenimento deve essere ridotta a 5-7 mg/kg nei soggetti con insufficienza renale o quando il trattamento parenterale è richiesto per più di 48 ore.
Nei reparti di terapia intensiva la dose di carico può essere somministrata, in alternativa, alla dose di 7 mg/kg infusa in 30 minuti, seguita immediatamente da una dose di 10 mg/kg in 4 ore.
Dopo un intervallo di 8-12 ore la dose di mantenimento prosegue come descritto.
Il concentrato non deve essere somministrato così com'è ma solo dopo opportuna diluizione con almeno 10 volumi di soluzione fisiologica
Il concentrato deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala; dopo la diluizione il medicinale deve essere utilizzato immediatamente; l'eventuale residuo deve essere eliminato.
Somministrare solo per infusione endovenosa lenta.
Il medicinale non deve essere miscelato con alcali.
Non utilizzare il concentrato se l'aspetto è alterato.

Sovradosaggio
Il sovradosaggio della chinina è associato con gravi complicazioni, incluso deficit visivo, ipoglicemia, aritmia cardiaca e morte. Il deficit visivo può andare dalla visione offuscata e deficit della percezione dei colori fino alla restrizione del campo visivo e cecità permanente.

Il cinconismo si manifesta virtualmente in tutti i pazienti in sovradosaggio. I sintomi comprendono emicrania, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, tinnito, vertigini, deficit auditivo, sudorazione, visione offuscata, sordità, cecità, grave aritmia cardiaca, ipotensione e collasso circolatorio.
La tossicità a carico del sistema nervoso centrale (sonnolenza, perdita di conoscenza, atassia, convulsioni, depressione respiratoria e coma) è stata segnalata in seguito a sovradosaggio di chinina così come edema polmonare e sindrome da distress respiratorio negli adulti.
La maggior parte delle reazioni sono dose-correlate, tuttavia, alcune reazioni possono essere idiosincrasiche, con variabilità tra pazienti nella risposta agli effetti della chinina. Una dose letale di chinina non è stata ancora identificata, tuttavia sono stati segnalati esiti fatali in seguito ad assunzione di 2-8 grammi negli adulti.
La chinina, come la chinidina, ha caratteristiche antiaritmiche di classe I. La cardiotossicità della chinina è dovuta alla sua azione inotropa negativa e al suo effetto sulla conduzione cardiaca che causa una riduzione della frequenza di depolarizzazione e conduzione e un aumento del potenziale d'azione e del periodo refrattario.
Variazioni dell'ECG sono state osservate con sovradosaggio di chinina e includono tachicardia sinusale, prolungamento del tratto PR, inversione della curva T, blocco di branca e prolungamento dell'intervallo QT.
Per la sua attività alfa-bloccante, la chinina può causare ipotensione e peggioramento della depressione miocardica per diminuzione della perfusione coronarica.
Il sovradosaggio di chinina è stato associato anche a ipotensione, shock cardiogenico e collasso circolatorio, aritmia ventricolare, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, ritmo idioventricolare, torsione di punta, bradicardia e blocco atrioventricolare.
La chinina è rapidamente assorbita e il tentativo di rimozione dallo stomaco per mezzo della lavanda gastrica può non essere efficace. Dosi multiple di carbone vegetale hanno diminuito le concentrazioni plasmatiche della chinina. La diuresi acida forzata, l'emodialisi, l'emoperfusione con colonna di carbone e scambi di plasma non sono stati significativamente efficaci nell'aumentare l'eliminazione della chinina.
L'acidificazione delle urine aumenta l'escrezione renale della chinina, ma in presenza di emoglobinuria aumenta il rischio di blocco renale.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di chinina cloridrato ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di chinina cloridrato ***<nome ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, Chinina cloridrato può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della chinina. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

<u>Patologie cardiache</u>
Angina pectoris
Torsione di punta
Vasculiti
Aritmie ventricolari
Fibrillazione atriale
Alterazioni della conduzione atrio-ventricolare.
Ipotensione grave (conseguente ad infusione rapida)

<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>
Eritema multiforme
Eruzioni cutanee
Edema facciale
Angioedema (specialmente al volto)
Arrossamento cutaneo transitorio
Prurito
Fotosensibilità
Sudorazione eccessiva
Necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).
Porpora trombotica trombocitopenica.

<u>Patologie endocrine</u>
Ipoglicemia

<u>Patologie gastrointestinali</u>
Disfagia
Dolore epigastrico
Dolori addominali

Nausea
Vomito

Patologie del sistema emolinfopoietico
Trombocitopenia
Leucopenia
Pancitopenia
Porfiria
emolisi
Coagulopatia
Coagulazione intravascolare disseminata
Ipoprotrombinemia
Metaemoglobinemia
Mielosoppressione
Agranulocitosi.

Patologie epatobiliari
Epatotossicità (epatite colostatica) ed epatiti granulomatose

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni di ipersensibilità
Fotosensibilità
Lupus anticoagulante

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Miastenia gravis

Patologie del sistema nervoso
Apprensione
Confusione
Emicrania, cefalea
Agitazione, inquietudine
Sincope
Vertigini, convulsioni

Patologie dell'occhio
Visione dei colori anomala
Vista annebbiata
Diplopia
Nistagmo
Fotofobia
Scotoma
Disturbi della vista
Restringimento del campo visivo
Cecità notturna, cecità temporanea
Midriasi.
Raramente: cecità.

Patologie dell’orecchio e del labirinto
Ototossicità
Tinnito
Ipoacusia
sordità (generalmente reversibile)
vertigini.

Patologie renali e urinarie
Febbre emoglobinurica
Sindrome uremico-emolitica
Nefrite interstiziale
Nefrotossicità
Emoglobinuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Asma

Infiltrato polmonare
Depressione respiratoria
Dispnea

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
Cinconismo – La somministrazione di chinina può causare tossicità dose-dipendente caratterizzata da un tipico corteo sintomatologico (“cinconismo”). Nelle forme lievi è presente: tinnito, cefalea, nausea, disturbi visivi (ad esempio: offuscamento, scotomi, fotofobia, alterata percezione dei colori), vertigini, dispnea, febbre. Proseguendo il trattamento o dopo dosi singole elevate compaiono: manifestazioni gastrointestinali (vomito, dolore addominale, diarrea), cardiovascolari (arresto sinusale, ritmo giunzionale, blocco atrio-ventricolare, tachicardia e fibrillazione ventricolari), cutanee (cute calda e arrossata, eruzioni cutanee), depressione respiratoria, confusione mentale, convulsioni e peggioramento dei disturbi della vista (compresa la cecità temporanea).

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione
Reazioni di ipersensibilità – La reazione più frequentemente osservata è un arrossamento cutaneo accompagnato da intenso prurito generalizzato.
Altre reazioni meno frequenti sono: eruzioni cutanee (orticarioidi, papulari, scarlattiniformi), angioedema (specialmente al volto), alterazioni ematologiche (incluse trombocitopenia e coagulazione intravascolare disseminata), insufficienza renale acuta e asma.
Raramente: febbre emoglobinurica (“blackwater fever”) (vedere paragrafo 4.4).
Altri – Febbre.
Alterazioni del sito di somministrazione – La chinina è una sostanza molto irritante: dopo l’infusione endovenosa possono verificarsi tromboflebiti.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nel confezionamento originale ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce

I medicinali non devono essere gettati nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

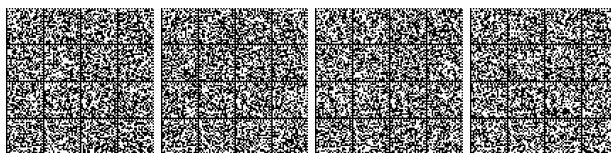
TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Composizione
Ogni fiala contiene
Principio attivo: chinina bicloridrato 500 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Concentrato per soluzione per infusione .
L’aspetto è limpido e incolore o leggermente paglierino.
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco
Determinazione AIFA del

CHININA SOLFATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Chinina solfato ***<nome ditta>*** 250 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa contiene
Principio attivo: chinina solfato 250 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento della malaria non complicata causata da ceppi di *Plasmodium falciparum*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti: 625 mg ogni 8 ore per 10-14 giorni, quando l'infezione è provocata da ceppi resistenti alla clorochina; 250-1000mg ogni 8 ore per 6-12 giorni per le altre infezioni malariche.
Bambini: 8,3 mg/kg di peso corporeo ogni 8 ore.
Insufficienza renale
In pazienti con malaria non complicata e insufficienza renale cronica grave, il dosaggio raccomandato include una singola dose di carico di 625 mg seguita dopo 12 ore da dosi di mantenimento di 375 mg ogni 12 ore.
Insufficienza epatica
In pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo (si tenga conto della possibilità di reazione crociata tra chinina e chinidina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Miastenia gravis: la chinina ha attività di blocco neuromuscolare e può peggiorare la debolezza muscolare nei pazienti affetti da miastenia gravis.
- Carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi: emolisi e anemia emolitica possono manifestarsi in soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi trattati con chinina. La somministrazione di chinina deve essere interrotta immediatamente in caso di emolisi.
- Prolungamento dell'intervallo QT.
- Neurite ottica
- Anamnesi di reazioni di ipersensibilità associate a un precedente uso di chinina. Queste includono anche:
  - porpora trombotica trombocitopenica o sindrome uremica emolitica,
  - trombocitopenia,
  - febbre emoglobinurica (emolisi acuta intravascolare, emoglobinuria ed emoglobinemia).
- Uso concomitante di amiodarone, astemizolo, terfenadina, tioridazina, pimozide, droperidolo, alofantrina, cisapride, levacetilmetadolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
L'accertamento dell'eventuale ipersensibilità al principio attivo deve tenere conto della possibilità di reazioni crociate tra chinina e chinidina.
La chinina può determinare, per stimolazione dell'increzione insulinica, una grave ipoglicemia potenzialmente letale, specialmente in gravidanza o nelle infezioni gravi e prolungate. I valori glicemici devono essere controllati prima della somministrazione e accuratamente monitorati nel corso del trattamento; può essere opportuna la somministrazione preventiva di soluzione glucosata.
L'insorgenza di febbre emoglobinurica ("blackwater fever": caratterizzata da emolisi massiva, emoglobinemia e emoglobinuria), una rara reazione di ipersensibilità che può causare insufficienza renale anche ad esito letale, è più frequente nelle donne gravide.
Gli effetti del farmaco possono aggravare le condizioni di soggetti con alterazioni del ritmo cardiaco (e.s. fibrillazione atriale, difetti di conduzione, blocchi) o altre gravi patologie cardiache, asma, emoglobinuria, neurite ottica, tinnito; in questi casi la somministrazione di chinina richiede particolare cautela.
L'infusione rapida può causare ipotensione grave.
L'uso concomitante di meflochina aumenta il rischio di convulsioni e di aritmie; la meflochina può essere somministrata solo dopo un intervallo di almeno 12 ore dall'ultima dose di chinina (vedere paragrafo 4.5).

Particolare cautela è richiesta nei soggetti con insufficienza epatica o renale per la conseguente modifica della cinetica del farmaco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La chinina solfato può interferire con i seguenti farmaci:

- inibitori del CYP450 (CYP3A4: per es. eritromicina, saquinavir, ketoconazolo e troleamdomicina; non specifici: per es. cimetidina e ranitidina), in quanto può verificarsi una diminuzione del metabolismo della chinina con conseguente aumento della tossicità;
- induttori del CYP450 (CYP3A4: per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina), in quanto può verificarsi un aumento del metabolismo della chinina con conseguente diminuzione dell'efficacia;
- substrati del CYP1A2 (per es. teofillina e aminofillina): la somministrazione contemporanea di chinina e teofillina o aminofillina può diminuire la concentrazione plasmatica della teofillina e può ridurre l'effetto di teofillina e aminofillina;
- substrati del CYP3A4 (per es. atorvastatina): la chinina aumenta la concentrazione plasmatica della atorvastatina, aumentando così il rischio di miopatia o rabdomiolisi;
- substrati del CYP2D6 (per es. desipramina): la chinina diminuisce il metabolismo della desipramina nei metabolizzatori rapidi CYP2D6 ma non ha effetti nei metabolizzatori lenti CYP2D6;
- antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio possono ritardare o diminuire l'assorbimento della chinina;
- agenti alcalinizzanti urinari (acetazolamide, sodio bicarbonato) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche della chinina;
- digossina: la co-somministrazione può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della digossina e una riduzione della sua clearance biliare; pertanto se la co-somministrazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare e aggiustare la dose di digossina;
- farmaci che prolungano l'intervallo QT (astemizolo, meflochina, droperidolo, iloperidone, lapatinib, sunitinib, metadone, cisapride, terfenadina, pimoxide e chinidina): per un aumentato rischio di cardiotossicità;
- bloccanti neuromuscolari (pancuronio, succinilcolina, tubocurarina): la chinina può aumentare l'effetto di blocco neuromuscolare della succinilcolina e della tubocurarina.
- ciclosporina: la chinina può ridurre la concentrazione plasmatica della ciclosporina diminuendone l'efficacia;
- flecainide: la chinina può interferire con il metabolismo della flecainide aumentandone la tossicità (aritmie cardiache);
- metformina: la chinina può aumentare la concentrazione plasmatica della metformina per riduzione della clearance;
- ritonavir: la co-somministrazione di chinina e ritonavir può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della chinina e di conseguenza aumentarne la tossicità;
- warfarin e anticoagulanti orali: la chinina può aumentare l'azione del warfarin e di altri anticoagulanti orali;
- eparine: la chinina può interferire con l'effetto anticoagulante.

In particolare:

Associazioni controindicate (evitare l'uso concomitante – vedere paragrafo 4.3)

Antiaritmici – *Amiodarone*: aumento del rischio di aritmie ventricolari; a causa della lunga emivita dell'amiodarone il rischio persiste per diverse settimane (o anche mesi) dopo l'interruzione del trattamento.

Antistaminici – *Astemizolo* e *terfenadina*: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Antipsicotici – *Tioridazina, pimozide* e *droperidolo*: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Antimalarici – *Alofantrina*: aumento del rischio di aritmie.

Cisapride: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Levacetilmetadolo: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio

Acidificanti delle urine – Aumento della clearance renale, riduzione dell'emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.

Alcalinizzanti delle urine – (es. *acetazolamide*, *bicarbonato di sodio*) Riduzione della clearance di chinina, aumento dell'emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.

Antimalarici – *Meflochina*: aumento del rischio di convulsioni e di aritmie; questo non impedisce l'uso di chinina per via endovenosa nei casi gravi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Antiulcera peptica – *Cimetidina*: inibisce il metabolismo e aumenta la concentrazione plasmatica della chinina.

Antiaritmici – Aumento della concentrazione plasmatica di *flecainide*.

Anticoagulanti – Inibizione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K e conseguente aumento dell'attività di *warfarin* e altri antagonisti della vitamina K.

Glicosidi cardiaci – Aumento della concentrazione plasmatica di *digossina*.

Miorilassanti – (e.g. *pancuronio*, *succinilcolina*, *tubocurarina*) Aumento dell'azione miorilassante e del conseguente rischio di deficit della muscolatura respiratoria.

Interferenze con i test di laboratorio.
La chinina può imbrunire il colore dell'urina e interferire con i seguenti test di laboratorio: dosaggio della chinidina plasmatica (falso aumento); VES (falsa riduzione); determinazione urinaria di: 17-idrossicorticosteroidi, 17-chetosteroidi e catecolamine (falso aumento).

Inoltre, la chinina può interagire con il succo di pompelmo che, inibendo il CYP450, può ridurre il metabolismo della chinina e aumentarne la tossicità.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
La chinina può causare effetti dannosi sulla gravidanza (in particolare suscettibilità alla ipoglicemia iperinsulimemica e alla febbre emoglobinurica) (vedere paragrafo 4.4) e sul feto (in particolare, ipoplasia del nervo acustico e conseguente sordità).
Tuttavia, occorre tenere conto della pericolosità della malaria in gravidanza (specialmente nell'ultimo trimestre).
La chinina deve essere somministrata nei casi di assoluta necessità quando i benefici attesi superino i possibili rischi.
Allattamento
La chinina è escreta nel latte materno in concentrazioni inferiori a quelle plasmatiche; nei lattanti con carenza di glucoso-6-fosfato-deidrogenasi può causare emolisi grave.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Chinina solfato compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa di possibili disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della chinina organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie cardiache
Angina pectoris
Torsione di punta
Vasculiti
Aritmie ventricolari
Fibrillazione atriale
Alterazioni della conduzione atrio-ventricolare.
Ipotensione grave (conseguente ad infusione rapida)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Eritema multiforme
Eruzioni cutanee
Edema facciale
Angioedema (specialmente al volto)
Arrossamento cutaneo transitorio
Prurito
Fotosensibilità
Sudorazione eccessiva
Necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).
Porpora trombotica trombocitopenica.

Patologie endocrine
Ipoglicemia

Patologie gastrointestinali
Disfagia
Dolore epigastrico
Dolori addominali
Nausea
Vomito

Patologie del sistema emolinfopoietico
Trombocitopenia

Leucopenia
Pancitopenia
Porfiria
emolisi
Coagulopatia
Coagulazione intravascolare disseminata
Ipoprotrombinemia
Metaemoglobinemia
Mielosoppressione
Agranulocitosi.

Patologie epatobiliari
Epatotossicità (epatite colostatica) ed epatiti granulomatose

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni di ipersensibilità
Fotosensibilità
Lupus anticoagulante

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Miastenia gravis

Patologie del sistema nervoso
Apprensione
Confusione
Emicrania, cefalea
Agitazione, inquietudine
Sincope
Vertigini, convulsioni

Patologie dell'occhio
Visione dei colori anomala
Vista annebbiata
Diplopia
Nistagmo
Fotofobia
Scotoma
Disturbi della vista
Restringimento del campo visivo
Cecità notturna, cecità temporanea
Midriasi.
Raramente: cecità.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Ototossicità
Tinnito
Ipoacusia
sordità (generalmente reversibile)
vertigini.

Patologie renali e urinarie
Febbre emoglobinurica
Sindrome uremico-emolitica
Nefrite interstiziale
Nefrotossicità
Emoglobinuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Asma
Infiltrato polmonare
Depressione respiratoria
Dispnea

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Cinconismo – La somministrazione di chinina può causare tossicità dose-dipendente caratterizzata da un tipico corteo sintomatologico (“cinconismo”). Nelle forme lievi è presente: tinnito, cefalea, nausea, disturbi visivi (ad esempio: offuscamento, scotomi, fotofobia, alterata percezione dei colori), vertigini, dispnea, febbre. Proseguendo il trattamento o dopo dosi singole elevate compaiono: manifestazioni gastrointestinali (vomito, dolore addominale, diarrea), cardiovascolari (arresto sinusale, ritmo giunzionale, blocco atrio-ventricolare, tachicardia e fibrillazione ventricolari), cutanee (cute calda e arrossata, eruzioni cutanee), depressione respiratoria, confusione mentale, convulsioni e peggioramento dei disturbi della vista (compresa la cecità temporanea).

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione
Reazioni di ipersensibilità – La reazione più frequentemente osservata è un arrossamento cutaneo accompagnato da intenso prurito generalizzato.
Altre reazioni meno frequenti sono: eruzioni cutanee (orticarioidi, papulari, scarlattiniformi), angioedema (specialmente al volto), alterazioni ematologiche (incluse trombocitopenia e coagulazione intravascolare disseminata), insufficienza renale acuta e asma.
Raramente: febbre emoglobinurica (“blackwater fever”) (vedere paragrafo 4.4).
Altri – Febbre.
Alterazioni del sito di somministrazione – La chinina è una sostanza molto irritante: dopo l’infusione endovenosa possono verificarsi tromboflebiti.

4.9 Sovradosaggio
Il sovradosaggio della chinina è associato con gravi complicazioni, incluso deficit visivo, ipoglicemia, aritmia cardiaca e morte. Il deficit visivo può andare dalla visione offuscata e deficit della percezione dei colori fino alla restrizione del campo visivo e cecità permanente.
Il cinconismo si manifesta virtualmente in tutti i pazienti in sovradosaggio. I sintomi comprendono emicrania, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, tinnito, vertigini, deficit auditivo, sudorazione, visione offuscata, sordità, cecità, grave aritmia cardiaca, ipotensione e collasso circolatorio.
La tossicità a carico del sistema nervoso centrale (sonnolenza, perdita di conoscenza, atassia, convulsioni, depressione respiratoria e coma) è stata segnalata in seguito a sovradosaggio di chinina così come edema polmonare e sindrome da distress respiratorio negli adulti.
La maggior parte delle reazioni sono dose-correlate, tuttavia, alcune reazioni possono essere idiosincrasiche, con variabilità tra pazienti nella risposta agli effetti della chinina. Una dose letale di chinina non è stata ancora identificata, tuttavia sono stati segnalati esiti fatali in seguito ad assunzione di 2-8 grammi negli adulti.
La chinina, come la chinidina, ha caratteristiche antiaritmiche di classe I. La cardiotossicità della chinina è dovuta alla sua azione inotropa negativa e al suo effetto sulla conduzione cardiaca che causa una riduzione della frequenza di depolarizzazione e conduzione e un aumento del potenziale d’azione e del periodo refrattario.
Variazioni dell’ECG sono state osservate con sovradosaggio di chinina e includono tachicardia sinusale, prolungamento del tratto PR, inversione della curva T, blocco di branca e prolungamento dell’intervallo QT.
Per la sua attività alfa-bloccante, la chinina può causare ipotensione e peggioramento della depressione miocardica per diminuzione della perfusione coronarica.
Il sovradosaggio di chinina è stato associato anche a ipotensione, shock cardiogenico e collasso circolatorio, aritmia ventricolare, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, ritmo idioventricolare, torsione di punta, bradicardia e blocco atrioventricolare.
La chinina è rapidamente assorbita e il tentativo di rimozione dallo stomaco per mezzo della lavanda gastrica può non essere efficace. Dosi multiple di carbone vegetale hanno diminuito le concentrazioni plasmatiche della chinina. La diuresi acida forzata, l’emodialisi, l’emoperfusione con colonna di carbone e scambi di plasma non sono stati significativamente efficaci nell’aumentare l’eliminazione della chinina.
L’acidificazione delle urine aumenta l’escrezione renale della chinina, ma in presenza di emoglobinuria aumenta il rischio di blocco renale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antimalarici, codice ATC: P01BC01
La chinina è uno schizoonticida, con attività contro il Plasmodium vivax, Plasmodium malariae e Plasmodium falciparum. Il farmaco non è attivo contro gli sporozoiti o le forme pre-eritrocitarie di questi organismi. Gli effetti gametocidi valgono per il P. vivax e il P. malariae, ma non per il P. falciparum. Il meccanismo d’azione della chinina non è stato ancora completamente chiarito. Il farmaco potrebbe intercalarsi tra le catene del DNA bloccandone le attività oppure potrebbe interferire con l’uptake dell’ossigeno o con il metabolismo dei carboidrati. La chinina potrebbe anche aumentare il pH intracellulare.
Nel muscolo scheletrico, la chinina aumenta il periodo di refrattarietà del muscolo e diminuisce l’eccitabilità della placca motoria. La risposta tensiva del muscolo a un singolo stimolo è aumentata. L’effetto netto è una riduzione dell’attività del muscolo scheletrico.
La chinina ha effetti antipiretici, analgesici e ossitocici. Ha effetti cardiaci simili a quelli della chinidina che è uno stereoisomero della chinina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La massima concentrazione ematica dopo somministrazione orale viene raggiunta dopo 1 – 3,2 ore. In pazienti con insufficienza renale cronica e in soggetti con normale funzione renale, la massima concentrazione ematica dopo la somministrazione orale di 600 mg viene raggiunta rispettivamente dopo 4,5 ore e 1,6 ore.
Biodisponibilità dopo somministrazione orale 76-88%

Distribuzione

La chinina si distribuisce rapidamente in tutto l'organismo (volume di distribuzione 1,80 – 3,61 l/kg in soggetti normali). Questo volume si riduce nelle forme acute di malaria (0,78 l/kg). Il 40% della chinina si concentra negli eritrociti. Il 90% circa della chinina nel plasma si lega alle proteine plasmatiche; la percentuale cresce nelle forme gravi di malaria, quando si concentrano nel plasma alti livelli di α1-glicoproteine acide. Queste ultime neutralizzano la tossicità del dosaggio elevato e della somministrazione prolungata del farmaco, riducendo la sua frazione libera. La concentrazione delle α-1-glicoproteine acide diminuisce con il miglioramento delle condizioni del paziente, ma diminuisce anche la concentrazione di chinina, in seguito all'aumento del volume apparente di distribuzione e della clearance sistemica. La gravità dell'infezione malarica altera la farmacocinetica delle chinina in particolare riducendo il volume di distribuzione apparente e la clearance sistemica; l'emivita del farmaco varia da 4,1 a 11,1 ore e si osserva un prolungamento nei pazienti anziani, nei pazienti con epatite e nei pazienti con insufficienza renale cronica.
La chinina attraversa la barriera placentare.

Metabolismo ed escrezione

Il metabolismo della chinina è prevalentemente epatico e quantitativamente rilevante: solo il 20% di una dose viene escreto inalterato nelle urine; il resto viene ossidato a composti idrossilati, che vengono eliminati per via renale. I metaboliti identificati sono i derivati 2 o 6 idrossichinolinici e la 3 idrossichinina. Nelle urine si rilevano anche la chinina 10, 11 epossido e la chinina 10, 11 didrodiolo. Dopo somministrazione ripetuta non si verificano fenomeni di accumulo nell'organismo. Nelle forme di malaria, associate a compromissione epatica, il metabolismo della chinina può essere rallentato.
L'escrezione renale, che oltre che per filtrazione glomerulare sembra avvenire per secrezione tubulare, è aumentata dall'acidificazione dell'urina. Circa il 5% del farmaco è eliminato con le feci. Non vi sono ancora prove certe dell'esistenza di una circolazione entero-epatica. Piccole quantità di chinina si ritrovano nella bile e nella saliva.
Emivita di eliminazione: 4,1 – 11,1 ore. In soggetti anziani, con epatite o con insufficienza renale cronica l'emivita di eliminazione va da 12 a 26 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare nel confezionamento originale ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

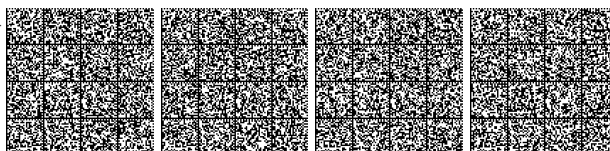
<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Chinina solfato *<nome ditta>* 250 mg compresse rivestite

Categoria farmaco terapeutica
Antimalarici

Indicazioni terapeutiche
Trattamento della malaria non complicata causata da ceppi di *Plasmodium falciparum*.

Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo (si tenga conto della possibilità di reazione crociata tra chinina e chinidina) o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Miastenia gravis: la chinina ha attività di blocco neuromuscolare e può peggiorare la debolezza muscolare nei pazienti affetti da miastenia gravis.
- Carenza di glucosio 6 fosfato deidrogenasi: emolisi e anemia emolitica possono manifestarsi in soggetti con carenza di glucosio 6 fosfato deidrogenasi trattati con chinina; la somministrazione di chinina deve essere interrotta immediatamente in caso di emolisi.
- Prolungamento dell'intervallo QT.
- Neurite ottica
- Anamnesi di reazioni di ipersensibilità associate a un precedente uso di chinina. Queste includono anche:
    - porpora trombotica trombocitopenica o sindrome uremica emolitica,
    - trombocitopenia,
    - febbre emoglobinurica (emolisi acuta intravascolare, emoglobinuria ed emoglobinemia).
- Uso concomitante di amiodarone, astemizolo, terfenadina, tioridazina, pimozide, droperidolo, alofantrina, cisapride, levacetilmetadolo (vedere Interazioni).

Precauzioni per l'uso
L'accertamento dell'eventuale ipersensibilità al principio attivo deve tenere conto della possibilità di reazioni crociate tra chinina e chinidina.
La chinina può determinare, per stimolazione dell'increzione insulinica, una grave ipoglicemia potenzialmente letale, specialmente in gravidanza o nelle infezioni gravi e prolungate. I valori glicemici devono essere controllati prima della somministrazione e accuratamente monitorati nel corso del trattamento; può essere opportuna la somministrazione preventiva di soluzione glucosata.
L'insorgenza di febbre emoglobinurica ("blackwater fever": caratterizzata da emolisi massiva, emoglobinemia ed emoglobinuria), una rara reazione di ipersensibilità che può causare insufficienza renale anche ad esito letale, è più frequente nelle donne gravide.
Gli effetti del farmaco possono aggravare le condizioni di soggetti con alterazioni del ritmo cardiaco (e.s. fibrillazione atriale, difetti di conduzione, blocchi) o altre gravi patologie cardiache, asma, emoglobinuria, neurite ottica, tinnito; in questi casi la somministrazione di chinina richiede particolare cautela.
L'infusione rapida può causare ipotensione grave.
L'uso concomitante di meflochina aumenta il rischio di convulsioni e di aritmie; la meflochina può essere somministrata solo dopo un intervallo di almeno 12 ore dall'ultima dose di chinina (vedere paragrafo 4.5).
Particolare cautela è richiesta nei soggetti con insufficienza epatica o renale per la conseguente modifica della cinetica del farmaco.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
La chinina solfato può interferire con i seguenti farmaci:
- inibitori del CYP450 (CYP3A4: per es. eritromicina, saquinavir, ketoconazolo e troleamdomicina; non specifici: per es. cimetidina e ranitidina), in quanto può verificarsi una diminuzione del metabolismo della chinina con conseguente aumento della tossicità;
- induttori del CYP450 (CYP3A4: per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina), in quanto può verificarsi un aumento del metabolismo della chinina con conseguente diminuzione dell'efficacia;

- substrati del CYP1A2 (per es. teofillina e aminofillina): la somministrazione contemporanea di chinina e teofillina o aminofillina può diminuire la concentrazione plasmatica della teofillina e può ridurre l’effetto di teofillina e aminofillina;
- substrati del CYP3A4 (per es. atorvastatina): la chinina aumenta la concentrazione plasmatica della atorvastatina, aumentando così il rischio di miopatia o rabdomiolisi;
- substrati del CYP2D6 (per es. desipramina): la chinina diminuisce il metabolismo della desipramina nei metabolizzatori rapidi CYP2D6 ma non ha effetti nei metabolizzatori lenti CYP2D6;
- antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio possono ritardare o diminuire l’assorbimento della chinina;
- agenti alcalinizzanti urinari (acetazolamide, sodio bicarbonato) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche della chinina;
- digossina: la co-somministrazione può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della digossina e una riduzione della sua clearance biliare; pertanto se la co-somministrazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare e aggiustare la dose di digossina;
- farmaci che prolungano l’intervallo QT (astemizolo, meflochina, droperidolo, iloperidone, lapatinib, sunitinib, metadone, cisapride, terfenadina, pimoxide e chinidina): per un aumentato rischio di cardiotossicità;
- bloccanti neuromuscolari (pancuronio, succinilcolina, tubocurarina): la chinina può aumentare l’effetto di blocco neuromuscolare della succinilcolina e della tubocurarina.
- ciclosporina: la chinina può ridurre la concentrazione plasmatica della ciclosporina diminuendone l’efficacia;
- flecainide: la chinina può interferire con il metabolismo della flecainide aumentandone la tossicità (aritmie cardiache);
- metformina: la chinina può aumentare la concentrazione plasmatica della metformina per riduzione della clearance;
- ritonavir: la co-somministrazione di chinina e ritonavir può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della chinina e di conseguenza aumentarne la tossicità;
- warfarin e anticoagulanti orali: la chinina può aumentare l’azione del warfarin e di altri anticoagulanti orali;
- eparine: la chinina può interferire con l’effetto anticoagulante.

In particolare:
<u>Associazioni controindicate (evitare l’uso concomitante – vedere paragrafo 4.3</u>)
Antiaritmici – *Amiodarone*: aumento del rischio di aritmie ventricolari; a causa della lunga emivita dell’amiodarone il rischio persiste per diverse settimane (o anche mesi) dopo l’interruzione del trattamento.
Antistaminici – *Astemizolo* e *terfenadina*: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Antipsicotici – *Tioridazina, pimozide* e *droperidolo*: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Antimalarici – *Alofantrina*: aumento del rischio di aritmie.
Cisapride: aumento del rischio di aritmie ventricolari.
Levacetilmetadolo: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

<u>Associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio</u>
Acidificanti delle urine – Aumento della clearance renale, riduzione dell’emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.
Alcalinizzanti delle urine – (es. *acetazolamide*, *bicarbonato di sodio*) Riduzione della clearance di chinina, aumento dell’emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.
Antimalarici – *Meflochina*: aumento del rischio di convulsioni e di aritmie; questo non impedisce l’uso di chinina per via endovenosa nei casi gravi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Antiulcera peptica – *Cimetidina*: inibisce il metabolismo e aumenta la concentrazione plasmatica della chinina.
Antiaritmici – Aumento della concentrazione plasmatica di *flecainide*.
Anticoagulanti – Inibizione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K e conseguente aumento dell’attività di *warfarin* e altri antagonisti della vitamina K.
Glicosidi cardiaci – Aumento della concentrazione plasmatica di *digossina*.
Miorilassanti – (e.g. *pancuronio*, *succinilcolina*, *tubocurarina*) Aumento dell’azione miorilassante e del conseguente rischio di deficit della muscolatura respiratoria.

<u>Interferenze con i test di laboratorio</u>.
La chinina può imbrunire il colore dell’urina e interferire con i seguenti test di laboratorio: dosaggio della chinidina plasmatica (falso aumento); VES (falsa riduzione); determinazione urinaria di: 17-idrossicorticosteroidi, 17-chetosteroidi e catecolamine (falso aumento).

Inoltre, la chinina può interagire con il succo di pompelmo che, inibendo il CYP450, può ridurre il metabolismo della chinina e aumentarne la tossicità.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
Gravidanza
La chinina può causare effetti dannosi sulla gravidanza (in particolare suscettibilità alla ipoglicemia iperinsulimemica e alla febbre emoglobinurica) e sul feto (in particolare, ipoplasia del nervo acustico e conseguente sordità).
Tuttavia, occorre tenere conto della pericolosità della malaria in gravidanza (specialmente nell'ultimo trimestre).
La chinina deve essere somministrata nei casi di assoluta necessità quando i benefici attesi superino i possibili rischi.
Allattamento
La chinina è escreta nel latte materno in concentrazioni inferiori a quelle plasmatiche; nei lattanti con carenza di glucoso-6-fosfato deidrogenasi può causare emolisi grave.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Chinina solfato compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa di possibili disturbi visivi (vedere Effetti indesiderati).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

Dose modo e tempo di somministrazione
Adulti: 625 mg ogni 8 ore per 10-14 giorni, quando l'infezione è provocata da ceppi resistenti alla clorochina; 250-1000mg ogni 8 ore per 6-12 giorni per le altre infezioni malariche.
Bambini: 8,3 mg/kg di peso corporeo ogni 8 ore.
Insufficienza renale
In pazienti con malaria non complicata e insufficienza renale cronica grave, il dosaggio raccomandato include una singola dose di carico di 625 mg seguita dopo 12 ore da dosi di mantenimento di 375 mg ogni 12 ore.
Insufficienza epatica
In pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Sovradosaggio
Il sovradosaggio della chinina è associato con gravi complicazioni, incluso deficit visivo, ipoglicemia, aritmia cardiaca e morte. Il deficit visivo può andare dalla visione offuscata e deficit della percezione dei colori fino alla restrizione del campo visivo e cecità permanente.
Il cinconismo si manifesta virtualmente in tutti i pazienti in sovradosaggio. I sintomi comprendono emicrania, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, tinnito, vertigini, deficit auditivo, sudorazione, visione offuscata, sordità, cecità, grave aritmia cardiaca, ipotensione e collasso circolatorio.
La tossicità a carico del sistema nervoso centrale (sonnolenza, perdita di conoscenza, atassia, convulsioni, depressione respiratoria e coma) è stata segnalata in seguito a sovradosaggio di chinina così come edema polmonare e sindrome da distress respiratorio negli adulti.
La maggior parte delle reazioni sono dose-correlate, tuttavia, alcune reazioni possono essere idiosincrasiche, con variabilità tra pazienti nella risposta agli effetti della chinina. Una dose letale di chinina non è stata ancora identificata, tuttavia sono stati segnalati esiti fatali in seguito ad assunzione di 2-8 grammi negli adulti.
La chinina, come la chinidina, ha caratteristiche antiaritmiche di classe I. La cardiotossicità della chinina è dovuta alla sua azione inotropa negativa e al suo effetto sulla conduzione cardiaca che causa una riduzione della frequenza di depolarizzazione e conduzione e un aumento del potenziale d'azione e del periodo refrattario.
Variazioni dell'ECG sono state osservate con sovradosaggio di chinina e includono tachicardia sinusale, prolungamento del tratto PR, inversione della curva T, blocco di branca e prolungamento dell'intervallo QT.
Per la sua attività alfa-bloccante, la chinina può causare ipotensione e peggioramento della depressione miocardica per diminuzione della perfusione coronarica.
Il sovradosaggio di chinina è stato associato anche a ipotensione, shock cardiogenico e collasso circolatorio, aritmia ventricolare, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, ritmo idioventricolare, torsione di punta, bradicardia e blocco atrioventricolare.
La chinina è rapidamente assorbita e il tentativo di rimozione dallo stomaco per mezzo della lavanda gastrica può non essere efficace. Dosi multiple di carbone vegetale hanno diminuito le concentrazioni plasmatiche della chinina. La diuresi acida forzata, l'emodialisi, l'emoperfusione con colonna di carbone e scambi di plasma non sono stati significativamente efficaci nell'aumentare l'eliminazione della chinina.
L'acidificazione delle urine aumenta l'escrezione renale della chinina, ma in presenza di emoglobinuria aumenta il rischio di blocco renale.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di chinina solfato ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di chinina solfato ***<nome ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, Chinina solfato può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della chinina solfato. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie cardiache
Angina pectoris
Torsione di punta
Vasculiti
Aritmie ventricolari
Fibrillazione atriale
Alterazioni della conduzione atrio-ventricolare.
Ipotensione grave (conseguente ad infusione rapida)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Eritema multiforme
Eruzioni cutanee
Edema facciale
Angioedema (specialmente al volto)
Arrossamento cutaneo transitorio
Prurito
Fotosensibilità
Sudorazione eccessiva
Necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).
Porpora trombotica trombocitopenica.

Patologie endocrine
Ipoglicemia

Patologie gastrointestinali
Disfagia
Dolore epigastrico
Dolori addominali
Nausea
Vomito

Patologie del sistema emolinfopoietico
Trombocitopenia
Leucopenia
Pancitopenia
Porfiria
emolisi
Coagulopatia
Coagulazione intravascolare disseminata
Ipoprotrombinemia
Metaemoglobinemia
Mielosoppressione
Agranulocitosi.

Patologie epatobiliari
Epatotossicità (epatite colostatica) ed epatiti granulomatose

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni di ipersensibilità
Fotosensibilità
Lupus anticoagulante

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Miastenia gravis

Patologie del sistema nervoso
Apprensione
Confusione

Emicrania, cefalea
Agitazione, inquietudine
Sincope
Vertigini, convulsioni

Patologie dell'occhio
Visione dei colori anomala
Vista annebbiata
Diplopia
Nistagmo
Fotofobia
Scotoma
Disturbi della vista
Restringimento del campo visivo
Cecità notturna, cecità temporanea
Midriasi.
Raramente: cecità.

Patologie dell’orecchio e del labirinto
Ototossicità
Tinnito
Ipoacusia
sordità (generalmente reversibile)
vertigini.

Patologie renali e urinarie
Febbre emoglobinurica
Sindrome uremico-emolitica
Nefrite interstiziale
Nefrotossicità
Emoglobinuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Asma
Infiltrato polmonare
Depressione respiratoria
Dispnea

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
Cinconismo – La somministrazione di chinina può causare tossicità dose-dipendente caratterizzata da un tipico corteo sintomatologico (“cinconismo”). Nelle forme lievi è presente: tinnito, cefalea, nausea, disturbi visivi (ad esempio: offuscamento, scotomi, fotofobia, alterata percezione dei colori), vertigini, dispnea, febbre. Proseguendo il trattamento o dopo dosi singole elevate compaiono: manifestazioni gastrointestinali (vomito, dolore addominale, diarrea), cardiovascolari (arresto sinusale, ritmo giunzionale, blocco atrio-ventricolare, tachicardia e fibrillazione ventricolari), cutanee (cute calda e arrossata, eruzioni cutanee), depressione respiratoria, confusione mentale, convulsioni e peggioramento dei disturbi della vista (compresa la cecità temporanea).

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione
Reazioni di ipersensibilità – La reazione più frequentemente osservata è un arrossamento cutaneo accompagnato da intenso prurito generalizzato.
Altre reazioni meno frequenti sono: eruzioni cutanee (orticarioidi, papulari, scarlattiniformi), angioedema (specialmente al volto), alterazioni ematologiche (incluse trombocitopenia e coagulazione intravascolare disseminata), insufficienza renale acuta e asma.
Raramente: febbre emoglobinurica (“blackwater fever”) (vedere paragrafo 4.4).
Altri – Febbre.
Alterazioni del sito di somministrazione – La chinina è una sostanza molto irritante: dopo l’infusione endovenosa possono verificarsi tromboflebiti.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nel confezionamento originale ben chiuso.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Composizione
Una compressa contiene
Principio attivo: chinina solfato 250 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Compresse
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco
Determinazione AIFA del

CLORAMFENICOLO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Cloramfenicolo ***<nome ditta>*** 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni flaconcino di polvere contiene:
Principio attivo: cloramfenicolo succinato sodico g 1,3765
(pari a cloramfenicolo 1 g)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Il cloramfenicolo per uso endovenoso è indicato quando la somministrazione orale non può essere effettuata a causa di vomito, diarrea o stati settici gravi e nel caso in cui altri farmaci meno tossici siano risultati inefficaci o controindicati.
Il cloramfenicolo è attivo verso numerosi batteri ed è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni:
- febbre tifoide e salmonellosi (*Salmonella typhi*);
- meningite batterica (*Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*);
- rickettiosi (*Rickettsia*)
- brucellosi (*Brucella*);
- psittacosi (*Chlamydophila psittaci*);
- linfogranuloma venereo (*Lymphogranuloma-psittacosis);*
- infezioni urinarie da Gram-negativi;
- infezioni da batteri anerobi (*Cocci gram-positive cocci, Clostridium*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Il cloramfenicolo ***<nome ditta>*** deve essere somministrato per via endovenosa.
I dosaggi consigliati sono:
Adulti e adolescenti
La dose raccomandata per il trattamento della maggior parte delle infezioni è di 50-100 mg/kg/die divisa in 4 somministrazioni giornaliere (1 somministrazione ogni 6 ore).
Neonati fino a 2 settimane
La dose raccomandata per il trattamento della maggior parte delle infezioni è di 25 mg/kg/die divisa in 4 somministrazioni giornaliere (1 somministrazione ogni 6 ore).
Per i neonati sotto 1 settimana o con un peso inferiore a 2 kg la dose raccomandata è di 25 mg/kg/die ogni 24 ore (1 somministrazione giornaliera).
Per i neonati sopra 1 settimana e con un peso superiore a 2 kg la dose raccomandata è di 25 mg/kg/die divise in 2 somministrazioni giornaliere (1 somministrazione ogni 12 ore).
Neonati sopra le 2 settimane e bambini (fino a 12 anni)
La dose raccomandata per il trattamento della maggior parte delle infezioni è di 50 mg/kg/die divisa in 4 somministrazioni giornaliere (1 somministrazione ogni 6 ore).
Ridotta funzionalità renale
Sebbene il cloramfenicolo non si accumuli in maniera significativa anche in presenza di ridotta funzionalità renale, i pazienti con tale condizione possono eliminare più difficilmente il farmaco e possono necessitare di un aggiustamento del dosaggio. Per stabilire se è necessario un aggiustamento del dosaggio occorre monitorare frequentemente i livelli ematici del farmaco.
Ridotta funzionalità epatica
I pazienti con ridotta funzionalità epatica possono avere una ridotta capacità di eliminare il farmaco e, pertanto, può essere necessario un aggiustamento del dosaggio. Per stabilire se è necessario un aggiustamento del dosaggio occorre effettuare un monitoraggio dei livelli ematici del farmaco.
Per i pazienti con insufficienza epatica si raccomanda di utilizzare una dose di carico di 1 g seguita da 500 mg ogni 6 ore.
Per i pazienti affetti da cirrosi epatica la dose raccomandata è di 500 mg ogni 6 ore.
Per i pazienti affetti da ittero non bisogna superare la dose di 25 mg/kg/die.
Pazienti in dialisi
La quota di farmaco rimossa dall'emodialisi non è tale da giustificare in tutti i casi un aggiustamento del dosaggio.

Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o a emofiltrazione artero-venosa continua (CAVH).

La soluzione iniettabile deve essere preparata estemporaneamente sciogliendo la polvere in acqua per preparazioni iniettabili, soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5%, alle concentrazioni desiderate.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Depressione midollare;
- Allattamento (vedere parafrago 4.6).

Il cloramfenicolo non deve essere somministrato per il trattamento di infezioni di lieve entità o per profilassi.
Il cloramfenicolo può interferire con i meccanismi di immunità e non deve essere somministrato durante la fase di immunizzazione attiva (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Limitare la somministrazione dell'antibiotico strettamente al periodo indicato dalle raccomandazioni specifiche per ogni infezione, possibilmente non oltre 2 settimane.
Nel corso del trattamento con cloramfenicolo é necessario monitorare attentamente i parametri ematologici. Infatti, la somministrazione di cloramfenicolo, a dosi elevate e per terapie prolungate e ripetute, può indurre l'insorgenza di anemia aplastica, rilevabile anche dopo settimane o mesi dalla sospensione del trattamento.
Nei pazienti con compromissione della crasi ematica, il cloramfenicolo deve essere usato con molta cautela. Nelle terapie prolungate o ripetute, è necessario monitorare frequentemente la crasi ematica, interrompendo immediatamente il trattamento se i leucociti diminuiscono al di sotto di 4000 per mm^3 e i granulociti del 40% (a meno che non si tratti di infezioni di per sé leucopenizzanti come la febbre tifoide); é possibile la comparsa di complicanze tardive.
L'uso di cloramfenicolo può determinare anche una diminuzione del tempo di protrombina per inibizione della flora batterica intestinale produttrice di vitamina K.
Nei pazienti con insufficienza epatica o renale, può essere necessario l'aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).
Il trattamento con cloramfenicolo, come con altri antibiotici, può dare luogo a superinfezioni da agenti batterici insensibili o da miceti.

<u>Informazioni importanti su alcuni eccipienti</u>: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Il cloramfenicolo è un inibitore del citocromo P450 e, pertanto, può determinare un aumento del tempo di dimezzamento di diversi farmaci con conseguente aumento della loro tossicità. Il cloramfenicolo diminuisce il metabolismo dei seguenti farmaci:
- dicumarolo e warfarin;
- fenitoina e fosfenitoina;
- clopidogrel;
- voriconazolo;
- ciclofosfamide;
- ciclosporina;
- tacrolimus;
- fenobarbital;
- rifampicina.

Il cloramfenicolo può interagire anche con i seguenti farmaci:
- paracetamolo: può causare un aumento della tossicità del cloramfenicolo;
- antibiotici beta-lattamaci (penicilline e cefalosporine): si può verificare un antagonismo con il clormafenicolo;
- cianocobalammina: il cloramfenicolo può diminuire l'effetto della cianocobalammina;
- entacapone: il cloramfenicolo può determinare una riduzione dell'escrezione biliare dell'entacapone con conseguente aumento della sua tossicità;
- sulfonamidici ipoglicemizzanti (tolbutamide, clorpropamide, glimepiride ecc.): il cloramfenicolo può determinare un eccessiva risposta ipoglicemica;
- ferro: il cloramfenicolo diminuisce l'efficacia del ferro;
- metotrexato: il cloramfenicolo, inibendo la flora batterica intestinale, diminuisce l'assorbimento intestinale del metotrexato.

Inoltre, il cloramfenicolo può interferire con i meccanismi di immunità e non deve essere somministrato durante la fase di immunizzazione attiva, ad esempio con toxoide del tetano o il vaccino vivo del tifo.
Il cloramfenicolo può determinare un risultato falso positivo nel test che sfrutta il metodo della riduzione del rame per la determinazione del glucosio nelle urine. In pazienti trattati con cloramfenicolo, si devono usare test delle urine basati sulle reazioni della glucosio-ossidasi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero elevato di gravidanze esposte non indicano particolari effetti indesiderati del cloramfenicolo sulla gravidanza e sulla salute del feto/neonato, ad eccezione delle fasi finali della gravidanza, durante le quali si può veirificare la “sindrome del bambino grigio”, a volte anche letale (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il cloramfenicolo non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Il cloramfenicolo è escreto nel latte materno. Sebbene le concentrazioni di cloramfenicolo sono probabilmente troppo basse per indurre la “sindrome del bambino grigio” (vedere paragrafo 4.8), tale rischio non può essere completamente escluso. Inoltre, può verificarsi depressione del midollo osseo o altri effetti avversi gravi per il lattante. Pertanto, il cloramfenicolo non deve essere somministrato durante l’allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Cloramfenicolo ***<nome ditta>*** non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del cloramfenicolo organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Depressione del midollo osseo: può presentarsi in due forme diverse: la prima, dose-dipendente caratterizzata da, agranulocitosi, anemia, leucopenia, trombocitopenia e reticolocitopenia; la seconda, non dose-correlata, è una forma molto grave di anemia aplastica che si sviluppa dopo un periodo di latenza di settimane o anche di mesi.

La depressione dell’eritropoiesi è più frequente in pazienti con insufficienza epatica o renale.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

“Sindrome del bambino grigio”: tale manifestazione tossica è stata osservata in neonati cui sono state somministrate dosi elevate di cloramfenicolo. Essa è caratterizzata da distensione addominale, vomito, colorito cinereo, ipotermia, cianosi progressiva, collasso circolatorio e morte nel giro di poche ore o giorni. Sembra che la causa possa essere la mancata glucuronoconiugazione del cloramfenicolo, a causa dell’inadeguata attività della glucuroniltransferasi epatica durante le prime settimane di vita neonatale, e l’inadeguata escrezione renale del farmaco non coniugato.

Patologie gastrointestinali

Nausea, vomito, sensazione di sapore sgradevole (disgeusia), diarrea, stomatite, glossite, enterocolite, irritazione perineale.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità con l'insorgenza di febbre, eruzioni cutanee, anafilassi.

Patologie del sistema nervoso

Neurite ottica o periferica, ototossicità, mal di testa, confusione mentale.

Infezioni ed infestazioni

Reazione di Jarish-Herxheimer, caratterizzata da brividi, cefalea, febbre e lesioni mucocutanee.

Disturbi psichiatrici

Depressione lieve e delirio.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

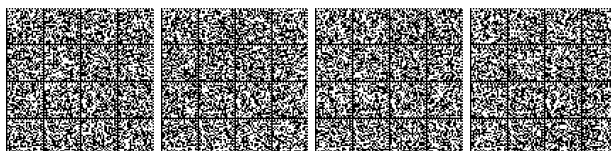
Broncospasmo.

Patologie epatobiliari

Epatotossicità.

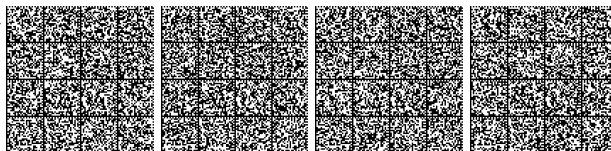
4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio aumenta il rischio di complicazioni soprattutto di tipo ematologico legate alla tossicità diretta del cloramfenicolo (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Il cloramfenicolo viene rimosso dal sangue solo in parte con dialisi peritoneale o emodialisi. Nei neonati si è fatto ricorso sia a trasfusioni complete di sangue sia a emoperfusione su carbone per sovradosaggi di cloramfenicolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico; codice ATC: J01BA01
Il cloramfenicolo è un antibiotico ad ampio spettro. Solitamente batteriostatico, il cloramfenicolo può essere battericida a concentrazioni molto elevate o nei confronti di microorganismi molto sensibili. Il cloramfenicolo inibisce la sintesi proteica dei batteri e in misura minore anche quella delle cellule eucariote. Esso agisce legandosi reversibilmente alla subunità 50S del ribosoma batterico, inibendo così la sintesi proteica.
Le specie microbiche generalmente sensibili (CMI 5 g/ml) sono: Streptococchi (gruppi A e B), Streptococcus pneumoniae (Pneumococco), Neisseria gonorrhoeae (Gonococco), Neisseria meningitis (Meningococco); Bacillus subtilis, Corynebacterium, Listeria; Salmonella, Shigella, Brucella, Pasteurella, Haemophilus, Compybacter, Vibrio; Anaerobi (Bacterioides, Clostridium, Fusobacterium, Aeromonas); Rickettsie, Mycoplasma, Chlamydiae.
Le specie microbiche non sempre sensibili: Staphylococchi, Enterococchi, Colibacilli, Klebsiella, Proteus.
Sono, invece, resistenti (CMI 25 g/ml) le seguenti specie: Serratia, Acinetobacter, Pseudomonas.
Il principale meccanismo di chemioresistenza batterica al cloramfenicolo per le specie gram-negative consiste nell'acetilazione enzimatica della molecola, mediata da un fattore R. Questa resistenza ha la caratteristica della trasferibilità intra- e interspecie. Anche per i batteri gram-positivi la resistenza al cloramfenicolo è plasmide-mediata. Un singolo plasmide può conferire la resistenza a parecchi antibiotici; ad esempio, nel caso delle salmonelle la resistenza si estende a tetracicline, streptomicina e sulfamidici. Si può avere resistenza crociata al tiamfenicolo. Pseudomonas aeruginosa e alcuni ceppi di Proteus e Klebsiella resistono al cloramfenicolo con un meccanismo non enzimatico che comprende un blocco inducibile della permeabilità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
Il cloramfenicolo succinato sodico, somministrato per via parenterale, è idrolizzato nel fegato, nei polmoni e nei reni. L'idrolisi del cloramfenicolo succinato è solo parziale, per cui la concentrazione ematica di cloramfenicolo dopo somministrazione parenterale è più bassa di quella ottenuta dopo somministrazione orale
Distribuzione
Il cloramfenicolo si diffonde rapidamente ma la sua distribuzione non é uniforme. Le concentrazioni maggiori si trovano nel fegato e nel rene; le concentrazioni minori si trovano nel cervello e nel liquido cerebro-spinale. Il cloramfenicolo penetra nel liquido cerebro-spinale anche in assenza di stato infiammatorio della meninge e raggiunge concentrazioni pari a circa la metà di quelle del sangue. Livelli misurabili si ritrovano anche nei liquidi pleurici e ascitici, nella saliva, nel latte e negli umori acqueo e vitreo. Inoltre, il cloramfenicolo attraversa la barriera placentare.
Il volume di distribuzione è di 0,5 - 1 l/kg.
Il 50% - 80% della dose si lega alle proteine plasmatiche.
Metabolismo
Il cloramfenicolo viene rapidamente metabolizzato a livello epatico soprattutto in derivati con acido glucuronico, microbiologicamente inattivi, che vengono rapidamente escreti dal rene. Occorre tenere in considerazione che nei neonati la capacità di glucoronazione e di eliminazione renale è molto limitata.
Eliminazione
Il cloramfenicolo viene escreto principalmente per via renale (90%) come coniugato dell'acido glucuronico e, in piccola quota, anche in forma immodificata. Piccole quantità vengono escrete nella bile (2-3%) e nelle feci (1%).
L'emivita plasmatica varia tra 1,5 e 5 ore.
Nei pazienti con patologie renali l'emivita varia da 3 a 7 ore.
Nei pazienti con ridotta funzionalità renale l'emivita è generalmente prolungata soprattutto in pazienti con cirrosi e ittero.
L'emivita del cloramfenicolo arriva fino a 28 ore nei neonati con pochissimi giorni di vita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
In studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione umana massima; tutto ciò ha, pertanto, una scarsa rilevanza clinica. Infatti, il cloramfenicolo si è dimostrato genotossico in cellule umane e murine solo a concentrazioni 25 volte supeirori alla massima dose impiegata nell'uomo.
In embrioni di pollo il cloramfenicolo inibisce la crescita e raramente determina difetti delle splancnopleure e del tubo neurale. In esperimenti con i ratti, l'esposizione a una dieta contenente 2-4% di cloramfenicolo durante l'ultima fase della gestazione ha causato solo edema nei feti. Nessun altra anomalia congenita è stata rilevata in ulteriori studi di teratogenesi condotti su ratti, conigli e scimmie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità
Cloramfenicolo ***<nome ditta>*** non deve essere miscelato con i seguenti medicinali:
- clorotetraciclina;
- novobiocina sodica.

Sono state inoltre segnalate le seguenti incompatibilità con cloramfenicolo:
- clorpromazina;
- eritromicina;
- fluconazolo;
- glicopirrolato;
- idrocortisone sodio succinato;
- idroxizina;
- meticillina;
- metoclopramide;
- oxitetraciclina;
- fenitoina;
- polimixina B;
- procaina;
- proclorperazina edisilato;
- proclorperazina msilato;
- promazina;
- prometazina;
- sulfadiazina;
- tetracicline;
- tripelennamina;
- vancomicina.

6.3 Periodo di validità
In confezionamento integro ***<da completare a cura del titolare AIC>***
Dopo ricostituzione ***<da completare a cura del titolare AIC>***

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Cloramfenicolo <*nome ditta*> 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Categoria farmaco terapeutica
Antibatterici per uso sistemico

Indicazioni terapeutiche
Il cloramfenicolo per uso endovenoso è indicato quando la somministrazione orale non può essere effettuata a causa di vomito, diarrea o stati settici gravi e nel caso in cui altri farmaci meno tossici siano risultati inefficaci o controindicati.
Il cloramfenicolo è attivo verso numerosi batteri ed è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni:

- febbre tifoide e salmonellosi (*Salmonella typhi*);
- meningite batterica (*Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*);
- rickettiosi (*Rickettsia*)
- brucellosi (*Brucella*);
- psittacosi (*Chlamydophila psittaci*);
- linfogranuloma venereo (*Lymphogranuloma-psittacosis);*
- infezioni urinarie da Gram-negativi;
- infezioni da batteri anerobi (*Cocci gram-positive cocci, Clostridium*).

Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Depressione midollare;
- Allattamento (vedere paragrafo Avvertenze speciali).

Il cloramfenicolo non deve essere somministrato per il trattamento di infezioni di lieve entità o per profilassi.
Il cloramfenicolo può interferire con i meccanismi di immunità e non deve essere somministrato durante la fase di immunizzazione attiva (vedere paragrafo Interazioni).

Precauzioni per l'uso
Limitare la somministrazione dell'antibiotico strettamente al periodo indicato dalle raccomandazioni specifiche per ogni infezione, possibilmente non oltre 2 settimane.
Nel corso del trattamento con cloramfenicolo é necessario monitorare attentamente i parametri ematologici. Infatti, la somministrazione di cloramfenicolo, a dosi elevate e per terapie prolungate e ripetute, può indurre l'insorgenza di anemia aplastica, rilevabile anche dopo settimane o mesi dalla sospensione del trattamento.
Nei pazienti con compromissione della crasi ematica, il cloramfenicolo deve essere usato con molta cautela. Nelle terapie prolungate o ripetute, è necessario monitorare frequentemente la crasi ematica, interrompendo immediatamente il trattamento se i leucociti diminuiscono al di sotto di 4000 per mm³ e i granulociti del 40% (a meno che non si tratti di infezioni di per sé leucopenizzanti come la febbre tifoide); é possibile la comparsa di complicanze tardive.
L'uso di cloramfenicolo può determinare anche una diminuzione del tempo di protrombina per inibizione della flora batterica intestinale produttrice di vitamina K.
Nei pazienti con insufficienza epatica o renale, può essere necessario l'aggiustamento della dose (vedere paragrafo Dose modo e tempo di somministrazione).
Il trattamento con cloramfenicolo, come con altri antibiotici, può dare luogo a superinfezioni da agenti batterici insensibili o da miceti.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Il cloramfenicolo è un inibitore del citocromo P450 e, pertanto, può determinare un aumento del tempo di dimezzamento di diversi farmaci con conseguente aumento della loro tossicità. Il cloramfenicolo diminuisce il metabolismo dei seguenti farmaci:

- dicumarolo e warfarin;
- fenitoina e fosfenitoina;
- clopidogrel;
- voriconazolo;
- ciclofosfamide;
- ciclosporina;
- tacrolimus;
- fenobarbital;
- rifampicina.

Il cloramfenicolo può interagire anche con i seguenti farmaci:

- paracetamolo: può causare un aumento della tossicità del cloramfenicolo;
- antibiotici beta-lattamaci (penicilline e cefalosporine): si può verificare un antagonismo con il clormafenicolo;
- cianocobalammina: il cloramfenicolo può diminuire l'effetto della cianocobalammina;
- entacapone: il cloramfenicolo può determinare una riduzione dell'escrezione biliare dell'entacapone con conseguente aumento della sua tossicità;
- sulfonamidici ipoglicemizzanti (tolbutamide, clorpropamide, glimepiride ecc.): il cloramfenicolo può determinare un eccessiva risposta ipoglicemica;

- ferro: il cloramfenicolo diminuisce l'efficacia del ferro;
- metotrexato: il cloramfenicolo, inibendo la flora batterica intestinale, diminuisce l'assorbimento intestinale del metotrexato.

Inoltre, il cloramfenicolo può interferire con i meccanismi di immunità e non deve essere somministrato durante la fase di immunizzazione attiva, ad esempio con toxoide del tetano o il vaccino vivo del tifo.
Il cloramfenicolo può determinare un risultato falso positivo nel test che sfrutta il metodo della riduzione del rame per la determinazione del glucosio nelle urine. In pazienti trattati con cloramfenicolo, si devono usare test delle urine basati sulle reazioni della glucosio-ossidasi.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
<u>Gravidanza</u>
I dati su un numero elevato di gravidanze esposte non indicano particolari effetti indesiderati del cloramfenicolo sulla gravidanza e sulla salute del feto/neonato, ad eccezione delle fasi finali della gravidanza, durante le quali si può veirificare la "sindrome del bambino grigio", a volte anche letale (vedere paragrafo Effetti indesiderati). Pertanto, il cloramfenicolo non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.
<u>Allattamento</u>
Il cloramfenicolo è escreto nel latte materno. Sebbene le concentrazioni di cloramfenicolo sono probabilmente troppo basse per indurre la "sindrome del bambino grigio", tale rischio non può essere completamente escluso. Inoltre, può verificarsi depressione del midollo osseo o altri effetti avversi gravi per il lattante. Pertanto, il cloramfenicolo non deve essere somministrato durante l'allattamento.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Cloramfenicolo ***<nome ditta>*** non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

<u>Informazioni importanti su alcuni eccipienti</u>: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

Dose modo e tempo di somministrazione
Il cloramfenicolo ***<nome ditta>*** deve essere somministrato per via endovenosa.
I dosaggi consigliati sono:
<u>Adulti e adolescenti</u>
La dose raccomandata per il trattamento della maggior parte delle infezioni è di 50-100 mg/kg/die divisa in 4 somministrazioni giornaliere (1 somministrazione ogni 6 ore).
<u>Neonati fino a 2 settimane</u>
La dose raccomandata per il trattamento della maggior parte delle infezioni è di 25 mg/kg/die divisa in 4 somministrazioni giornaliere (1 somministrazione ogni 6 ore).
Per i neonati sotto 1 settimana o con un peso inferiore a 2 kg la dose raccomandata è di 25 mg/kg/die ogni 24 ore (1 somministrazione giornaliera).
Per i neonati sopra 1 settimana e con un peso superiore a 2 kg la dose raccomandata è di 25 mg/kg/die divise in 2 somministrazioni giornaliere (1 somministrazione ogni 12 ore).
<u>Neonati sopra le 2 settimane e bambini (fino a 12 anni)</u>
La dose raccomandata per il trattamento della maggior parte delle infezioni è di 50 mg/kg/die divisa in 4 somministrazioni giornaliere (1 somministrazione ogni 6 ore).
<u>Ridotta funzionalità renale</u>
Sebbene il cloramfenicolo non si accumuli in maniera significativa anche in presenza di ridotta funzionalità renale, i pazienti con tale condizione possono eliminare più difficilmente il farmaco e possono necessitare di un aggiustamento del dosaggio. Per stabilire se è necessario un aggiustamento del dosaggio occorre monitorare frequentemente i livelli ematici del farmaco.
<u>Ridotta funzionalità epatica</u>
I pazienti con ridotta funzionalità epatica possono avere una ridotta capacità di eliminare il farmaco e, pertanto, può essere necessario un aggiustamento del dosaggio. Per stabilire se è necessario un aggiustamento del dosaggio occorre effettuare un monitoraggio dei livelli ematici del farmaco.
Per i pazienti con insufficienza epatica si raccomanda di utilizzare una dose di carico di 1 g seguita da 500 mg ogni 6 ore.
Per i pazienti affetti da cirrosi epatica la dose raccomandata è di 500 mg ogni 6 ore.
Per i pazienti affetti da ittero non bisogna superare la dose di 25 mg/kg/die.
<u>Pazienti in dialisi</u>
La quota di farmaco rimossa dall'emodialisi non è tale da giustificare in tutti i casi un aggiustamento del dosaggio
Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o a emofiltrazione artero-venosa continua (CAVH).

La soluzione iniettabile deve essere preparata estemporaneamente sciogliendo la polvere in acqua per preparazioni iniettabili, soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5%, alle concentrazioni desiderate.

Cloramfenicolo ***<nome ditta>*** non deve essere miscelato con i seguenti medicinali:
- clorotetraciclina;
- novobiocina sodica.

Sono state inoltre segnalate le seguenti incompatibilità con cloramfenicolo:
- clorpromazina;
- eritromicina;
- fluconazolo;
- glicopirrolato;
- idrocortisone sodio succinato;
- idroxizina;
- meticillina;
- metoclopramide;
- oxitetraciclina;
- fenitoina;
- polimixina B;
- procaina;
- proclorperazina edisilato;
- proclorperazina msilato;
- promazina;
- prometazina;
- sulfadiazina;
- tetracicline;
- tripelennamina;
- vancomicina.

Sovradosaggio
Il sovradosaggio aumenta il rischio di complicazioni soprattutto di tipo ematologico legate alla tossicità diretta del cloramfenicolo (vedere Effetti indesiderati).
Il cloramfenicolo viene rimosso dal sangue solo in parte con dialisi peritoneale o emodialisi. Nei neonati si è fatto ricorso sia a trasfusioni complete di sangue che a emoperfusione su carbone per sovradosaggi di cloramfenicolo.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Cloramfenicolo ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Cloramfenicolo ***<nome ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, Cloramfenicolo ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del cloramfenicolo. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Depressione del midollo osseo: può presentarsi in due forme diverse: la prima, dose-dipendente caratterizzata da, agranulocitosi, anemia, leucopenia, trombocitopenia e reticolocitopenia; la seconda, non dose-correlata, è una forma molto grave di anemia aplastica che si sviluppa dopo un periodo di latenza di settimane o anche di mesi.
La depressione dell'eritropoiesi è più frequente in pazienti con insufficienza epatica o renale.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
"Sindrome del bambino grigio": tale manifestazione tossica è stata osservata in neonati cui sono state somministrate dosi elevate di cloramfenicolo. Essa è caratterizzata da distensione addominale, vomito, colorito cinereo, ipotermia, cianosi progressiva, collasso circolatorio e morte nel giro di poche ore o giorni. Sembra che la causa possa essere la mancata glucuronoconiugazione del cloramfenicolo, a causa dell'inadeguata attività della glucuroniltransferasi epatica durante le prime settimane di vita neonatale, e l'inadeguata escrezione renale del farmaco non coniugato.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, sensazione di sapore sgradevole (disgeusia), diarrea, stomatite, glossite, enterocolite, irritazione perineale.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni di ipersensibilità con l'insorgenza di febbre, eruzioni cutanee, anafilassi.

Patologie del sistema nervoso
Neurite ottica o periferica, ototossicità, mal di testa, confusione mentale.

Infezioni ed infestazioni
Reazione di Jarish-Herxheimer, caratterizzata da brividi, cefalea, febbre e lesioni mucocutanee.

Disturbi psichiatrici
Depressione lieve e delirio.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Broncospasmo.

Patologie epatobiliari
Epatotossicità.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>

Validità e condizioni di conservazione dopo la ricostituzione della soluzione
<da completare a cura del titolare AIC>

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiutertà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

COMPOSIZIONE
Ogni fiala contiene:
Principio attivo: cloramfenicolo succinato sodico g 1,3765
(pari a cloramfenicolo 1 g)

Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

CLORPROMAZINA CLORIDRATO

COMPRESSE

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** 25 mg compresse rivestite
Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** 100 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** *25 mg compresse rivestite*
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: clorpromazina cloridrato mg 25

Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** *100 mg compresse rivestite*
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: clorpromazina cloridrato mg 100

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.
Compresse rivestite

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania.
Psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, ecc.).
Sindromi mentali organiche accompagnate da delirio.
Disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici.
Depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi.
Vomito e singhiozzo incoercibili.
Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.
Medicazione pre-anestetica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio della clorpromazina deve essere personalizzato in rapporto all'età del paziente, alla natura e alla gravità dell'affezione, alla risposta terapeutica e alla tollerabilità del farmaco. E' sempre consigliabile iniziare con dosaggi bassi, aumentando progressivamente le dosi. Usualmente l'intervallo terapeutico è di 6-8 ore.
A titolo di esempio si fornisce il seguente schema posologico.

- Nel trattamento dei disordini psichiatrici il dosaggio è estremamente vario. In genere, nei pazienti ambulatoriali e con sintomi di lieve o media gravità sono necessari 30-75 mg per somministrazione orale suddivisi nel corso della giornata. Il dosaggio può essere quindi aumentato fino ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Successivamente esso può essere gradualmente ridotto fino a determinare la dose di mantenimento. In caso di necessità il trattamento può essere iniziato per via intramuscolare con 25 mg che può essere eventualmente ripetuto se necessario. Passare quindi alla via orale.
- Nei pazienti ospedalizzati possono essere necessarie dosi sensibilmente superiori a seconda del giudizio dello specialista.
- Nei bambini il dosaggio consigliato è di 1 mg/kg/die ripetuto se necessario, 2-3 volte al giorno.

Vomito: ottenuto l'effetto terapeutico dopo somministrazione intramuscolare, la terapia, se necessario, deve essere continuata per via orale.
Singhiozzo incoercibile: 25-50 mg 2-3 volte al giorno.
Medicazione pre-anestetica: 25-50 mg per os, qualche ora prima dell'intervento.
Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico;
- Stati comatosi specie quelli causati da sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (alcool, barbiturici, oppiacei, ecc.):

- Pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale;
- Gravi stati di depressione midollare, discrasie ematiche, patologie epatiche e renali;
- Feocromocitoma, miastenia grave e epilessia non trattata;
- Allattamento;
- Primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Prima infanzia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Speciale attenzione richiede l'impiego di tale sostanza nei bambini soprattutto durante una malattia infettiva o in caso di intervento chirurgico o di vaccinazione, in quanto in tali condizioni è stata riscontrata una più elevata incidenza di reazioni extrapiramidali.
L'effetto antiemetico dei fenotiazinici può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di concomitanti patologie specie del tratto digerente o del SNC come l'ostruzione intestinale, i tumori cerebrali, la sindrome di Reye. Per questo motivo tali sostanze devono essere usate con prudenza in associazione ad antiblastici che a dosi tossiche possono provocare vomito.
Poiché il rischio di discinesie persistenti tardive è stato correlato con la durata della terapia, il trattamento cronico con neurolettici deve essere riservato a quei pazienti con patologie che rispondano al farmaco e per i quali non è possibile un'appropriata terapia alternativa. Le dosi e la durata del trattamento devono essere quelle minime per ottenere una soddisfacente risposta clinica. Se compaiono segni o sintomi della discinesia tardiva (vedere paragrafo 4.8) nel corso della terapia, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa.
In generale, le fenotiazine non causano dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito di brusca interruzione, possono comparire nausea, vomito, vertigini, tremori, irrequietezza motoria. Particolare attenzione va posta per i pazienti con depressione psichica ovvero durante la fase maniacale delle psicosi cicliche per la possibilità di un rapido cambiamento del tono dell'umore verso la depressione.
In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna (SNM). Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della SNM consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare attenzione deve essere usata nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.
In corso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza; occorre altresì consultarlo in caso di allattamento o si voglia iniziare una gravidanza. Nelle pazienti che allattano occorre decidere se rinunciare all'allattamento ed iniziare il trattamento o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.
Come con tutti i neurolettici i pazienti trattati con clorpromazina devono essere tenuti sotto diretto controllo medico.
Per le sue proprietà farmacologiche il medicinale deve essere usato con particolare cautela negli anziani, nei soggetti portatori di patologie cardiovascolari, malattie polmonari acute e croniche, glaucoma, ipertrofia prostatica ed altre malattie stenosanti dell'apparato digerente ed urinario e morbo di Parkinson.
In caso di ipotensione non utilizzare adrenalina che può determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.
Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
Dosi protratte nel tempo determinano un aumento del livello plasmatico della prolattina con possibili effetti sugli organi bersaglio. Pertanto, i medicinali contenenti fenotiazine devono essere usate con particolare cautela nelle donne con neoplasie mammarie.
Durante la terapia, specie se prolungata o ad alte dosi, bisogna tenere sempre presente l'evenienza di effetti indesiderati a carico del SNC, del fegato, del midollo osseo, dell'occhio e dell'apparato cardiovascolare ed è quindi necessario eseguire periodici controlli clinici e di laboratorio.
In particolare, dal momento che con i derivati fenotiazinici sono state descritte alterazioni della crasi ematica è consigliabile durante la terapia cronica con Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** eseguire periodicamente un esame emocromocitometrico. Così come sono opportuni ripetuti controlli della funzione renale ed epatica.
I pazienti trattati con alte dosi di clorpromazina e che devono essere sottoposti ad interventi operatori necessitano di dosaggi inferiori di anestetici e di farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale.
Gli effetti sulla crasi ematica devono essere particolarmente seguiti tra la quarta e la dodicesima settimana. L'esordio di una discrasia può essere tuttavia improvviso e quindi in seguito alla comparsa di manifestazioni infiammatorie a carico della bocca e delle prime vie aeree devono essere effettuati controlli ematologici.

Le fenotiazine aumentano lo stato di rigidità muscolare in individui affetti da morbo di Parkinson o forme simili o da altri disturbi motori. Inoltre, le fenotiazine possono abbassare la soglia convulsiva e facilitare la comparsa di crisi epilettiche.
I pazienti in trattamento con fenotiazine devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, ricorrendo, se necessario, all'uso di speciali creme protettive. Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in soggetti esposti a temperature particolarmente alte o basse in quanto le fenotiazine possono compromettere i meccanismi di termoregolazione.
In studi clinici randomizzati versus placebo, condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.
Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Poichè pazienti in trattamento con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con Clorpromazina cloridrato **<nome ditta>** e devono essere intraprese opportune misure preventive.
Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza
Dati derivanti da due grandi studi osservazionali hanno mostrato che pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici hanno un lieve aumento del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati. Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per poter fornire una stima precisa della dimensione del rischio. La causa dell'aumentato rischio non è nota.
Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** non è autorizzato per il trattamento dei disturbi del comportamento correlati a demenza.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'associazione con altri psicofarmaci richiede speciale cautela da parte del medico per evitare effetti indesiderati da interazione.
Le fenotiazine possono interagire con i seguenti farmaci:
Sostanze che deprimono il SNC: barbiturici, ansiolitici, anestetici, antistaminici, analgesici, oppiacei. In caso di associazione evitare dosaggi elevati e controllare accuratamente il paziente per evitare un'eccessiva sedazione o depressione centrale.
Anticonvulsivanti: nei soggetti epilettici può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'anticonvulsivante.
Le fenotiazine possono ridurre il metabolismo della fenilidantoina. I barbiturici possono invece aumentare il metabolismo delle fenotiazine.
Litio: il litio può ridurre la concentrazione della clorpromazina nel plasma e, inoltre, aumentare il rischio di reazioni di tipo extrapiramidale. E' segnalato un caso di fibrillazione ventricolare in seguito alla sospensione del litio nel corso di una terapia in associazione con la clorpromazina. Sebbene raramente, l'associazione con fenotiazine ha determinato un'encefalopatia acuta. Se presente febbre di natura non determinata insieme con effetti indesiderati di natura extrapiramidale la somministrazione del litio e di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere sospesa.
Antiipertensivi: l'interazione con farmaci usati nella terapia dell'ipertensione comporta un aumento dell'effetto ipotensivo. Tuttavia, le fenotiazine possono antagonizzare gli effetti della guanetidina e farmaci simili.
Anticolinergici: cautela richiede l'associazione di fenotiazine e farmaci parasimpaticolitici che può favorire la comparsa di caratteristici effetti indesiderati. Gli anticolinergici possono ridurre l'azione antipsicotica di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>***.
Farmaci ad attività leucopenizzante: le fenotiazine non devono essere associate a fenilbutazone, derivati tiouracilici ed altri farmaci potenzialmente mielotossici.
Metrizamide: tale sostanza aumenta il rischio di convulsioni da fenotiazina. E' necessario quindi sospendere la terapia almeno 48 ore prima di un esame mielografico e la somministrazione non deve essere ripresa prima di 24 ore dall'esecuzione di questo.
Alcool: l'alcool può potenziare gli effetti indesiderati a livello del SNC delle fenotiazine.
Lisuride, Pergolide e Levodopa: gli effetti di tali sostanze sono specificatamente antagonizzati dalle fenotiazine; pertanto deve essere usata particolare attenzione nei pazienti con morbo di Parkinson.
Antiacidi: possano ridurre l'assorbimento delle fenotiazine.
Interazioni con i test di laboratorio: i metaboliti urinari delle fenotiazine possono causare una colorazione scura alle urine e dare false risposte positive ai tests dell'amilasi, dell'urobilinogeno, delle uroporfirine, dei porfobilinogeni e dell'acido 5-idrossi-indolacetico. Nelle donne in trattamento con fenotiazine sono stati segnalati falsi positivi ai tests di gravidanza.
Antidiabetici: poiché la clorpromazina può causare iperglicemia il dosaggio degli ipoglicemizzanti orali o dell'insulina deve essere accuratamente determinato.

Antiaritmici: i neurolettici possono indurre alterazioni del tracciato ECG come il prolungamento dell'intervallo QT. Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta. Pertanto, essi devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono sostanze come gli antiaritmici che hanno effetti simili.
Antidepressivi: l'associazione di fenotiazine e antidepressivi triciclici aumenta il rischio di effetti antimuscarinici.
Deferossamina: la somministrazione della deferossamina e della proclorperazina ha determinato una encefalopatia metabolica transitoria. E' possibile che tale situazione possa verificarsi anche con la clorpromazina, poiché tale medicinale presenta attività farmacologiche simili alla proclorperazina.

Non somministrare Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.
Studi sul metabolismo di clorpromazina hanno individuato due isoenzimi CYP2D6 e CYP1A2 coivolti nel metabolismo da clorpromazina a 7-idrossi-clorpromazina.
Sono inibitori del CYP2D6 (principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della clorpromazina): gli antidepressivi, il metadone, la chinidina, gli anti H2, la codeina, l'alprenololo, gli antimalarici. Sono inibitori del CYP1A2: gli inibitori della ricaptazione della 5HT, i fluorochinolonici, le xantine metilate, il warfarin.

4.6 Gravidanza e allattamento

Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** non deve essere somministrato nel primo trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo il medicinale deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico.
Poichè le fenotiazine vengono escrete nel latte materno, durante l'allattamento il farmaco non deve essere somministrato.
Quando impiegato come antiemetico, il medicinale deve essere usato in gravidanza solo nei casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile una terapia alternativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Poichè i fenotiazinici inducono sedazione e sonnolenza, Clorpromazina cloridrato **<nome ditta>** può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della clorpormazina. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso: con l'uso di fenotiazine possono verificarsi, specie durante le prime settimane di terapia, sedazione e sonnolenza che per lo più scompaiono con la prosecuzione della cura o con una opportuna riduzione del dosaggio. Altri effetti comportamentali che si sono manifestati con varia frequenza sono insonnia, irrequietezza, ansia, euforia, agitazione psicomotoria, depressione dell'umore o aggravamento dei sintomi psicotici.
Per l'attività anticolinergica, le fenotiazine possono causare secchezza delle fauci, midriasi, turbe della visione, stipsi, ritenzione urinaria ed altri segni di ridotta attività parasimpatica. Sono inoltre possibili convulsioni e modificazioni della temperatura corporea. Un aumento significativo e non altrimenti spiegabile della temperatura corporea può essere dovuto ad intolleranza verso il medicinale; in tal caso è necessario interrompere la terapia.
Per la depressione del centro della tosse possono verificarsi affezioni ab ingestis. Reazioni di tipo extrapiramidale sono comuni durante il trattamento con fenotiazine. Esse sono caratterizzate da distonie muscolari, acatisia, sindromi pseudo-parkinsoniane e discinesie persistenti tardive. Le distonie e l'acatisia sono più frequenti nei bambini, mentre i segni di parkinsonismo prevalgono negli anziani soprattutto se portatori di lesioni organiche cerebrali. Le distonie comprendono spasmi dei muscoli del collo e del tronco fino al torcicollo e all'opistotono, crisi oculogire, trisma, protrusione della lingua e spasmi carpo-podalici. Queste reazioni compaiono molto precocemente e scompaiono entro 24-48 ore dalla sospensione della terapia.
Molto raramente le distonie possono determinare laringospasmo associato a cianosi e asfissia.
L'acatisia è caratterizzata da irrequietezza motoria e talora da insonnia ed è più frequente nei primi giorni di terapia anche se può comparire anche tardivamente. I disturbi spesso regrediscono spontaneamente; in caso contrario, possono essere ben controllati riducendo il dosaggio o associando un anticolinergico antiparkinson. Le sindromi pseudo-parkinsoniane (acinesia, rigidità, tremore a riposo, ecc.) sono per lo più sensibili ai farmaci specifici; nei casi persistenti, può essere necessaria la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento.
Le discinesie persistenti tardive si manifestano per lo più durante terapia a lungo termine e con alti dosaggi, anche nel periodo successivo alla sospensione del farmaco. Le discinesie persistenti tardive compaiono con maggiore frequenza negli anziani e nelle donne. Sono caratterizzati da movimenti ritmici

della lingua, delle labbra e del volto e più raramente delle estremità e sono generalmente precedute da fini movimenti vermicolari della lingua.
La sospensione della terapia può impedire lo sviluppo della sintomatologia, della quale non si conosce tuttavia una terapia specifica. La riduzione periodica del dosaggio dei neurolettici, se clinicamente possibile, può aiutare a riconoscere precocemente l'insorgenza di discinesia tardiva.
Molto raramente può comparire distonia tardiva non associata con la discinesia tardiva. E' caratterizzata da movimenti coreici o movimenti distonici ad insorgenza ritardata, spesso persistente, che può divenire irreversibile.

Patologie cardiovascolari: ipotensione, tachicardia, vertigini, manifestazioni sincopali sono abbastanza comuni in pazienti che assumono fenotiazine. Poichè tali effetti indesiderati sono più frequenti e gravi se il medicinale viene somministrato per via parenterale, l'iniezione deve essere eseguita in clinostatismo, mantenendo il paziente in tale posizione da 30 a 60 minuti.
Gli effetti ipotensivi sono più evidenti nei soggetti con feocromocitoma e insufficienza della mitrale. Sono possibili alterazioni del tracciato elettrocardiografico.
Con l'uso di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** o altri farmaci della stessa classe sono stati osservati rari casi di prolungamento del QT, aritmie atriali, blocco AV, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachiacardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.
Sono stati riportati casi molto rari di morte improvvisa.

Patologie del sistema *emolinfopoietico*: gli effetti sulla crasi ematica sono piuttosto rari, ma gravi. Essi comprendono leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, porpora, anemia emolitica ed anemia aplastica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sono possibili reazioni d'ipersensibilità (a carattere sistemico o da contatto) e fotosensibilità, che sono maggiormente rappresentate da eritemi, orticaria, eczemi, dermatiti esfoliative. Nelle terapie a lungo termine sono state segnalate pigmentazioni brune specie nelle zone fotoesposte. Oltre a quelle cutanee ed ematologiche, altre reazioni d'ipersensibilità sono rappresentate da edema laringeo o angioneurotico, laringospasmo, broncospasmo, reazioni anafilattiche, sindromi tipo lupus eritematoso sistemico.

Patologie endocrine: le fenotiazine possono provocare iperprolattinemia, riduzione degli estrogeni, del progesterone e delle gonadotropine ipofisarie. Nella donna possono comparire ingrossamento e tensione mammaria, lattazione abnorme, amenorrea e nell'uomo ginecomastia e riduzione del volume testicolare, impotenza. Altri effetti possibili sono un aumento del peso corporeo, edema periferico, iperglicemia e glicosuria.

Patologie epatobiliari: si può verificare con varia frequenza un ittero colestatico, clinicamente simile ad un'epatite infettiva e caratterizzato da iperbilirubinemia, ipertransaminasemia, aumento della fosfatasi alcalina ed eosinofilia. In caso di segni o sintomi di sofferenza epatica la terapia deve essere immediatamente sospesa.

Patologie dell'occhio: in caso di terapia protratta è stata segnalata la comparsa nella cornea e nel cristallino di materiale particellare di natura non determinata che in certi pazienti ha determinato deficit visivo. Retinopatia pigmentaria. Poichè sembra che i danni oculari siano in relazione con il dosaggio e la durata della terapia si suggerisce che i pazienti in trattamento con alte dosi o da lungo tempo siano controllati periodicamente.

Altro:
Sindrome Neurolettica Maligna: (vedere paragrafo 4.4).
Danno epatico e renale. Come con tutte le fenotiazine in pazienti in trattamento prolungato con clorpromazina si può sviluppare "polmonite silente".
Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda, con farmaci antipsicotici (frequenza non nota).

4.9. Sovradosaggio

Il sovradosaggio è caratterizzato da un'accentuazione degli effetti indesiderati. E' necessario instaurare una terapia idonea antiparkinson, miorilassante e/o antistaminica.
In assenza di un antidoto specifico si deve praticare la lavanda gastrica. In caso di grave ipotensione, stendere il paziente in posizione supina con la testa inclinata in basso e somministrare con precauzione plasma expanders; eventualmente fenilefrina o noradrenalina per infusione venosa lenta e con particolare cautela, in quanto il Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** può modificare la normale risposta. Non deve essere usata l'adrenalina.

Istituire un trattamento sintomatico della depressione del sistema nervoso come nei casi d'intossicazione acuta da barbiturici, compresa fisioterapia e trattamento con antibiotici per prevenire le broncopolmoniti. L'emodialisi non è efficace. Quando la temperatura corporea scende a livelli particolarmente bassi, possono comparire aritmie cardiache. Si devono monitorare eventuali fenomeni di distensione dell'intestino e della vescica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antipsicotici, fenotiazine con catena laterale alifatica
codice ATC:N05AA01
La clorpromazina è un neurolettico derivato dalla fenotiazina caratterizzato da molteplici attività farmacodinamiche: sedativa, vagolitica, simpaticolitica, antiemetica, anticonvulsivante, ipotermizzante, ganglioplegica. Il medicinale potenzia gli effetti di alcuni farmaci deprimenti il S.N.C. fra i quali gli ipnotici, gli analgesici e gli anestetici. A basse dosi nell'animale da esperimento provoca un tipico effetto sedativo, mentre a dosi crescenti induce un progressivo decadimento della motilità spontanea fino all'immobilità e allo stato catatonico. Farmacologicamente è caratterizzato da attività adrenergica, anticolinergica, antistaminica, antiserotoninergica, spasmolitica ed anestetica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La clorpromazina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale. Dopo somministrazione orale il farmaco raggiunge elevate concentrazioni a livello epatico, miocardico, polmonare e cerebrale. La concentrazione plasmatica è soggetta a notevole variabilità individuale; dopo somministrazione orale la concentrazione ematica raggiunge il picco entro 2-3 ore con un tempo di emivita di circa 6 h.
Il 50-60% del farmaco viene eliminato per via renale in massima parte come glucuronide e solamente l'1% come sostanza attiva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

DL50: per via i.v. 28 mg/kg (topo), 25 mg/kg (ratto), 30 mg/kg (cane); per os 135 mg/kg (topo), 492 mg/kg (ratto); per via s.c. 160-200 mg/kg (topo), 540 mg/kg (ratto). La tossicità cronica è stata studiata nel ratto e nel cane; sino alle dosi di 81 mg/kg (ratto) per 1 mese di somministrazione orale e di 30 mg/kg per 3 mesi (cane) non sono stati evidenziati effetti tossici. Non sono stati evidenziati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura del titolare AIC>
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Clorpromazina cloridrato <*nome ditta*> 25 mg compresse rivestite
Clorpromazina cloridrato <*nome ditta*> 100 mg compresse rivestite

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Antipsicotici, fenotiazine con catena laterale alifatica

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania.
Psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, ecc.).
Sindromi mentali organiche accompagnate da delirio.
Disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici.
Depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi.
Vomito e singhiozzo incoercibili.
Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.
Medicazione pre-anestetica.

CONTROINDICAZIONI
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico;
- Stati comatosi specie quelli causati da sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (alcool, barbiturici, oppiacei, ecc.):
- Pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale;
- Gravi stati di depressione midollare, discrasie ematiche, patologie epatiche e renali;
- Feocromocitoma, miastenia grave e epilessia non trattata;
- Allattamento;
- Primo trimestre di gravidanza (vedere avvertenze speciali)
- Prima infanzia.

PRECAUZIONI PER L'USO
Speciale attenzione richiede l'impiego di tale sostanza nei bambini soprattutto durante una malattia infettiva o in caso di intervento chirurgico o di vaccinazione, in quanto in tali condizioni è stata riscontrata una più elevata incidenza di reazioni extrapiramidali. L'effetto antiemetico dei fenotiazinici può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di concomitanti patologie specie del tratto digerente o del SNC come l'ostruzione intestinale, i tumori cerebrali, la sindrome di Reye. Per questo motivo tali sostanze devono essere usate con prudenza in associazione ad antiblastici che a dosi tossiche possono provocare vomito. Poiché il rischio di discinesie persistenti tardive è stato correlato con la durata della terapia, il trattamento cronico con neurolettici deve essere riservato a quei pazienti con patologie che rispondano al farmaco e per i quali non è possibile un'appropriata terapia alternativa. Le dosi e la durata del trattamento devono essere quelle minime per ottenere una soddisfacente risposta clinica. Se compaiono segni o sintomi della discinesia tardiva (vedere effetti indesiderati) nel corso della terapia, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa. In generale, le fenotiazine non causano dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito di brusca interruzione, possono comparire nausea, vomito, vertigini, tremori, irrequietezza motoria. Particolare attenzione va posta per i pazienti con depressione psichica ovvero durante la fase maniacale delle psicosi cicliche per la possibilità di un rapido cambiamento del tono dell'umore verso la depressione.
In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna (SNM). Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della SNM consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare attenzione deve essere usata nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.
In corso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza; occorre altresì consultarlo in caso di allattamento o si voglia iniziare una gravidanza. Nelle pazienti che allattano occorre decidere se rinunciare all'allattamento ed iniziare il trattamento o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

Come con tutti i neurolettici i pazienti trattati con clorpromazina devono essere tenuti sotto diretto controllo medico. Per le sue proprietà farmacologiche il medicinale deve essere usato con particolare cautela negli anziani, nei soggetti portatori di patologie cardiovascolari, malattie polmonari acute e croniche, glaucoma, ipertrofia prostatica ed altre malattie stenosanti dell'apparato digerente ed urinario e morbo di Parkinson. In caso di ipotensione non utilizzare adrenalina che può determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.
Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
Dosi protratte nel tempo determinano un aumento del livello plasmatico della prolattina con possibili effetti sugli organi bersaglio. Pertanto, i medicinali contenenti fenotiazine devono essere usate con particolare cautela nelle donne con neoplasie mammarie.
Durante la terapia, specie se prolungata o ad alte dosi, bisogna tenere sempre presente l'evenienza di effetti indesiderati a carico del SNC, del fegato, del midollo osseo, dell'occhio e dell'apparato cardiovascolare ed è quindi necessario eseguire periodici controlli clinici e di laboratorio.
In particolare, dal momento che con i derivati fenotiazinici sono state descritte alterazioni della crasi ematica è consigliabile durante la terapia cronica con Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** eseguire periodicamente un esame emocromocitometrico. Così come sono opportuni ripetuti controlli della funzione renale ed epatica.
I pazienti trattati con alte dosi di clorpromazina e che devono essere sottoposti ad interventi operatori necessitano di dosaggi inferiori di anestetici e di farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale.
Gli effetti sulla crasi ematica devono essere particolarmente seguiti tra la quarta e la dodicesima settimana. L'esordio di una discrasia può essere tuttavia improvviso e quindi in seguito alla comparsa di manifestazioni infiammatorie a carico della bocca e delle prime vie aeree devono essere effettuati controlli ematologici.
Le fenotiazine aumentano lo stato di rigidità muscolare in individui affetti da morbo di Parkinson o forme simili o da altri disturbi motori. Inoltre, le fenotiazine possono abbassare la soglia convulsiva e facilitare la comparsa di crisi epilettiche.
I pazienti in trattamento con fenotiazine devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, ricorrendo, se necessario, all'uso di speciali creme protettive. Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in soggetti esposti a temperature particolarmente alte o basse in quanto le fenotiazine possono compromettere i meccanismi di termoregolazione.
In studi clinici randomizzati versus placebo, condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.
Poichè farmaci di questo tipo sono stati associati con la formazione di coaguli di sangue, Clorpromazina cloridrato **<nome ditta>** deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di formazione di coaguli di sangue o nei pazienti che hanno familiari con una storia di coaguli di sangue

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
L'associazione con altri psicofarmaci richiede speciale cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi, indesiderati effetti da interazione.
Tenuto conto delle loro proprietà fondamentali, le fenotiazine possono variamente interferire con numerosi gruppi di farmaci. Tra questi:
Sostanze che deprimono il SNC: barbiturici, ansiolitici, anestetici, antistaminici, analgesici, oppiacei. In caso di associazione evitare dosaggi elevati e controllare accuratamente il paziente per evitare un'eccessiva sedazione o depressione centrale.
Anticonvulsivanti: per il noto effetto delle fenotiazine sulla soglia convulsiva, nei soggetti epilettici può rendersi necessario un aggiustamento della terapia specifica. Il rispettivo dosaggio dei farmaci in caso di associazione deve essere accuratamente determinato essendo possibile tra l'altro, che le fenotiazine riducano il metabolismo della fenilidantoina, accentuandone la tossicità, e che i barbiturici, al pari di altri induttori enzimatici a livello microsomiale, possono accentuare il metabolismo delle fenotiazine.
Litio: il litio può ridurre la concentrazione della clorpromazina nel plasma e inoltre aumentare il rischio di reazioni di tipo extrapiramidale. E' segnalato un caso di fibrillazione ventricolare in seguito alla sospensione del litio nel corso di una terapia in associazione con la clorrpromazina. Sebbene raramente, l'associazione con fenotiazine ha determinato una encefalopatia acuta. Se presente febbre di natura non determinata insieme ad effetti indesiderati di natura extrapiramidale la somministrazione del litio e del Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere sospesa.
Antiipertensivi: l'interazione con farmaci usati nella terapia dell'ipertensione comporta un aumento dell'effetto ipotensivo. Tuttavia le fenotiazine possono antagonizzare gli effetti della guanetidina e farmaci simili.
Anticolinergici: cautela richiede l'associazione di fenotiazine e farmaci parasimpaticolitici che può favorire la comparsa di caratteristici effetti indesiderati. Gli anticolinergici possono ridurre l'azione antipsicotica di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>***

Farmaci ad attività leucopenizzante: per il sinergico effetto depressivo sulla crasi ematica le fenotiazine non devono essere associate a fenilbutazone, derivati tiouracilici ed altri farmaci potenzialmente mielotossici.
Metrizamide: tale sostanza aumenta il rischio di convulsioni da fenotiazina. E' necessario quindi sospendere la terapia almeno 48 ore prima di un esame mielografico e la somministrazione non deve essere ripresa prima di 24 ore dall'esecuzione di questo.
Alcool: è sconsigliabile l'assunzione di alcool durante la terapia in quanto può potenziare gli effetti indesiderati centrali da fenotiazine.
Lisuride, Pergolide e Levodopa: gli effetti di tali sostanze sono specificatamente antagonizzati dalle fenotiazine; di ciò si tenga conto nei soggetti con morbo di Parkinson.
Antiacidi: evitare l'ingestione del medicinale assieme ad antiacidi o altre sostanze che possano ridurre l'assorbimento delle fenotiazine.
Interazioni con i tests di laboratorio: i metaboliti urinari delle fenotiazine possono impartire una colorazione scura alle urine e dare false risposte positive ai tests dell'amilasi, dell'urobilinogeno, delle uroporfirine, dei porfobilinogeni e dell'acido 5-idrossi-indolacetico. Nelle donne in trattamento con fenotiazine sono stati segnalati falsi positivi ai tests di gravidanza.
Antidiabetici: poiché la clorpromazina può causare iperglicemia il dosaggio degli ipoglicemizzanti orali o dell'insulina deve essere accuratamente determinato.
Antiaritmici: i neurolettici possono indurre alterazioni del tracciato ECG come il prolungamento dell'intervallo QT. Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta. Pertanto, essi devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono sostanze come gli antiaritmici che hanno effetti simili.
Antidepressivi: l'associazione di fenotiazine e antidepressivi triciclici aumentail rischio di effetti antimuscarinici.
Deferossamina: la somministrazione della deferossamina e della proclorperazina ha determinato una encefalopatia metabolica transitoria. E' possibile che tale situazione possa verificarsi anche con la clorpromazina, poiché questa mostra molte delle attività farmacologiche della proclorperazina.
Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.
Studi sul metabolismo di clorpromazina hanno individuato due isoenzimi CYP2D6 e CYP1A2 coivolti nel metabolismo da clorpromazina a 7-idrossi-clorpromazina.
Sono inibitori del CYP2D6 (principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della clorpromazina): gli antidepressivi, il metadone, la chinidina, gli anti H2, la codeina, l'alprenololo, gli antimalarici. Sono inibitori del CYP1A2: gli inibitori della ricaptazione della 5HT, i fluorochinolonici, le xantine metilate, il warfarin.

AVVERTENZE SPECIALI
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** non deve essere somministrato nel primo trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo il medicinale deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico. In corso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza.
Poichè le fenotiazine vengono escrete nel latte materno, durante l'allattamento il farmaco non deve essere somministrato. Quando impiegato come antiemetico, il medicinale deve essere usato in gravidanza solo nei casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile una terapia alternativa.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Poichè i fenotiazinici inducono sedazione e sonnolenza, Clorpromazina cloridrato **<nome ditta>** può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Il dosaggio della clorpromazina deve essere personalizzato in rapporto all'età del paziente, alla natura e alla gravità dell'affezione, alla risposta terapeutica e alla tollerabilità del farmaco.
E' sempre consigliabile iniziare con dosaggi bassi, aumentando progressivamente le dosi. Usualmente l'intervallo terapeutico è di 6-8 ore.
A titolo di esempio si fornisce il seguente schema posologico.

- Nel trattamento dei disordini psichiatrici il dosaggio è estremamente vario. In genere, nei pazienti ambulatoriali e con sintomi di lieve o media gravità sono necessari 30-75 mg per somministrazione orale suddivisi nel corso della giornata. Il dosaggio può essere quindi aumentato fino ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Successivamente esso può essere gradualmente ridotto fino a determinare la dose di mantenimento.
  In caso di necessità il trattamento può essere iniziato per via intramuscolare con 25 mg che può essere eventualmente ripetuto se necessario. Passare quindi alla via orale.
- Nei pazienti ospedalizzati possono essere necessarie dosi sensibilmente superiori a seconda del giudizio dello specialista.
- Nei bambini il dosaggio consigliato è di 1 mg/kg/die ripetuto se necessario, 2-3 volte al giorno.

Vomito: la somministrazione orale è indicata solo quando sia stato ottenuto l'effetto dopo somministrazione intramuscolare.
Singhiozzo incoercibile: 25-50 mg 2-3 volte al giorno.
Medicazione pre-anestetica: 25-50 mg per os, qualche ora prima dell'intervento.
Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

SOVRADOSAGGIO
Il sovradosaggio è caratterizzato da un'accentuazione degli effetti indesiderati. E' necessario instaurare una terapia idonea antiparkinson, miorilassante e/o antistaminica. In assenza di un antidoto specifico si deve praticare la lavanda gastrica. In caso di grave ipotensione, stendere il paziente in posizione supina con la testa inclinata in basso e somministrare con precauzione plasma expanders; eventualmente fenilefrina o noradrenalina per infusione venosa lenta e con particolare cautela, in quanto il Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** può modificare la normale risposta. Non deve essere usata l'adrenalina. Istituire un trattamento sintomatico della depressione del sistema nervoso come nei casi d'intossicazione acuta da barbiturici, compresa fisioterapia e trattamento con antibiotici per prevenire le broncopolmoniti. L'emodialisi non è efficace. Quando la temperatura corporea scende a livelli particolarmente bassi, possono comparire aritmie cardiache. Si devono monitorare eventuali fenomeni di distensione dell'intestino e della vescica.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI CLORPROMAZINA ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della clorpormazina. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Patologie del sistema nervoso: con l'uso di fenotiazine possono verificarsi, specie durante le prime settimane di terapia, sedazione e sonnolenza che per lo più scompaiono con la prosecuzione della cura o con una opportuna riduzione del dosaggio. Altri effetti comportamentali che si sono manifestati con varia frequenza sono insonnia, irrequietezza, ansia, euforia, agitazione psicomotoria, depressione dell'umore o aggravamento dei sintomi psicotici.
Per l'attività anticolinergica, le fenotiazine possono causare secchezza delle fauci, midriasi, turbe della visione, stipsi, ritenzione urinaria ed altri segni di ridotta attività parasimpatica. Sono inoltre possibili convulsioni e modificazioni della temperatura corporea. Un aumento significativo e non altrimenti spiegabile della temperatura corporea può essere dovuto ad intolleranza verso il medicinale; in tal caso è necessario interrompere la terapia.
Per la depressione del centro della tosse possono verificarsi affezioni ab ingestis. Reazioni di tipo extrapiramidale sono comuni durante il trattamento con fenotiazine. Esse sono caratterizzate da distonie muscolari, acatisia, sindromi pseudo-parkinsoniane e discinesie persistenti tardive. Le distonie e l'acatisia sono più frequenti nei bambini, mentre i segni di parkinsonismo prevalgono negli anziani soprattutto se portatori di lesioni organiche cerebrali. Le distonie comprendono spasmi dei muscoli del collo e del tronco fino al torcicollo e all'opistotono, crisi oculogire, trisma, protrusione della lingua e spasmi carpo-podalici. Queste reazioni compaiono molto precocemente e scompaiono entro 24-48 ore dalla sospensione della terapia. Molto raramente le distonie possono determinare laringospasmo associato a cianosi e asfissia.
L'acatisia è caratterizzata da irrequietezza motoria e talora da insonnia ed è più frequente nei primi giorni di terapia anche se può comparire anche tardivamente. I disturbi spesso regrediscono spontaneamente; in caso contrario, possono essere ben controllati riducendo il dosaggio o associando un anticolinergico antiparkinson. Le sindromi pseudo-parkinsoniane (acinesia, rigidità, tremore a riposo, ecc.) sono per lo più sensibili ai farmaci specifici; nei casi persistenti, può essere necessaria la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento.
Le discinesie persistenti tardive si manifestano per lo più durante terapia a lungo termine e con alti dosaggi, anche nel periodo successivo alla sospensione del farmaco. Le discinesie persistenti tardive compaiono con maggiore frequenza negli anziani e nelle donne. Sono caratterizzati da movimenti ritmici della lingua, delle labbra e del volto e più raramente delle estremità e sono generalmente precedute da fini movimenti vermicolari della lingua.
La sospensione della terapia può impedire lo sviluppo della sintomatologia, della quale non si conosce tuttavia una terapia specifica. La riduzione periodica del dosaggio dei neurolettici, se clinicamente possibile, può aiutare a riconoscere precocemente l'insorgenza di discinesia tardiva.
Molto raramente può comparire distonia tardiva non associata con la discinesia tardiva. E' caratterizzata da movimenti coreici o movimenti distonici ad insorgenza ritardata, spesso persistente, che può divenire irreversibile.
Patologie cardiovascolari: ipotensione, tachicardia, vertigini, manifestazioni sincopali sono abbastanza comuni in pazienti che assumono fenotiazine. Poichè tali effetti indesiderati sono più frequenti e gravi se il medicinale

viene somministrato per via parenterale, l'iniezione deve essere eseguita in clinostatismo, mantenendo il paziente in tale posizione da 30 a 60 minuti.
Gli effetti ipotensivi sono più evidenti nei soggetti con feocromocitoma e insufficienza della mitrale. Sono possibili alterazioni del tracciato elettrocardiografico.
Con l'uso di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** o altri farmaci della stessa classe sono stati osservati rari casi di prolungamento del QT, aritmie atriali, blocco AV, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachiacardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.
Sono stati riportati casi molto rari di morte improvvisa.
Patologie del sistema *emolinfopoietico*: gli effetti sulla crasi ematica sono piuttosto rari, ma gravi. Essi comprendono leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, porpora, anemia emolitica ed anemia aplastica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sono possibili reazioni d'ipersensibilità (a carattere sistemico o da contatto) e fotosensibilità, che sono maggiormente rappresentate da eritemi, orticaria, eczemi, dermatiti esfoliative. Nelle terapie a lungo termine sono state segnalate pigmentazioni brune specie nelle zone fotoesposte. Oltre a quelle cutanee ed ematologiche, altre reazioni d'ipersensibilità sono rappresentate da edema laringeo o angioneurotico, laringospasmo, broncospasmo, reazioni anafilattiche, sindromi tipo lupus eritematoso sistemico.
Patologie endocrine: le fenotiazine possono provocare iperprolattinemia, riduzione degli estrogeni, del progesterone e delle gonadotropine ipofisarie. Nella donna possono comparire ingrossamento e tensione mammaria, lattazione abnorme, amenorrea e nell'uomo ginecomastia e riduzione del volume testicolare, impotenza. Altri effetti possibili sono un aumento del peso corporeo, edema periferico, iperglicemia e glicosuria.
Patologie epatobiliari: si può verificare con varia frequenza un ittero colestatico, clinicamente simile ad un'epatite infettiva e caratterizzato da iperbilirubinemia, ipertransaminasemia, aumento della fosfatasi alcalina ed eosinofilia. In caso di segni o sintomi di sofferenza epatica la terapia deve essere immediatamente sospesa.
Patologie dell'occhio: in caso di terapia protratta è stata segnalata la comparsa nella cornea e nel cristallino di materiale particellare di natura non determinata che in certi pazienti ha determinato deficit visivo. Retinopatia pigmentaria. Poichè sembra che i danni oculari siano in relazione con il dosaggio e la durata della terapia si suggerisce che i pazienti in trattamento con alte dosi o da lungo tempo siano controllati periodicamente.
Altro:
Sindrome Neurolettica Maligna: (vedere Precauzioni d'uso).
Danno epatico e renale. Come con tutte le fenotiazine in pazienti in trattamento prolungato con clorpromazina si può sviluppare "polmonite silente".
Formazione di coaguli di sangue nelle vene soprattutto nelle gambe (i sintomi includono gonfiore, dolore e rossore alle gambe), che possono migrare attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni causando dolore al petto e difficoltà a respirare.I pazienti che notano uno di questi sintomi devono consultare immediatamente il medico.
In pazienti anziani con demenza, è stato riportato un lieve aumento nel numero delle morti in pazienti trattati con antipsicotici rispetto ai pazienti non trattati con antipsicotici.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.
Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** *25 mg compresse rivestite*
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: clorpromazina cloridrato mg 25
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** *100 mg compresse rivestite*
Ogni compressa contiene:

Principio attivo: clorpromazina cloridrato mg 100
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Compresse rivestite
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>
Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

SOLUZIONE INIETTABILE

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** 25 mg/2 ml soluzione iniettabile

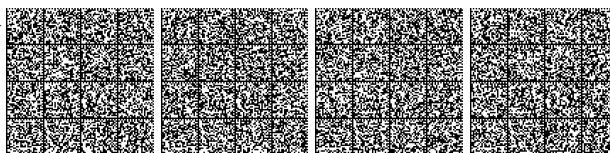
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta> 25 mg/2 ml soluzione iniettabile***
Ogni fiala contiene:
Principio attivo: clorpromazina cloridrato mg 25

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania.
Psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, ecc.).
Sindromi mentali organiche accompagnate da delirio.
Disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici.
Depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi.
Vomito e singhiozzo incoercibili.
Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.
Medicazione pre-anestetica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Il dosaggio della clorpromazina deve essere personalizzato in rapporto all'età del paziente, alla natura e alla gravità dell'affezione, alla risposta terapeutica e alla tollerabilità del farmaco. E' sempre consigliabile iniziare con dosaggi bassi, aumentando progressivamente le dosi. Usualmente l'intervallo terapeutico è di 6-8 ore. Nell'impiego parenterale non superare i 25 mg nelle prime 24 ore salvo nei casi in cui non sia strettamente indispensabile a giudizio dello specialista
A titolo di esempio si fornisce il seguente schema posologico.
- Nel trattamento dei disordini psichiatrici il dosaggio è estremamente vario. In genere, nei pazienti ambulatoriali e con sintomi di lieve o media gravità sono necessari 30-75 mg per somministrazione orale suddivisi nel corso della giornata. Il dosaggio può essere quindi aumentato fino ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Successivamente esso può essere gradualmente ridotto fino a determinare la dose di mantenimento. In caso di necessità il trattamento può essere iniziato per via intramuscolare con 25 mg che può essere eventualmente ripetuto se necessario. Passare quindi alla via orale.
- Nei pazienti ospedalizzati possono essere necessarie dosi sensibilmente superiori a seconda del giudizio dello specialista.
- Nei bambini il dosaggio consigliato è di 1 mg/kg/die ripetuto se necessario, 2-3 volte al giorno.

Vomito: 25-50 mg per via intramuscolare ripetuti eventualmente 2-3 volte al giorno. Ottenuto l'effetto terapeutico, la terapia, se necessaria, deve essere continuata per via orale.

Singhiozzo incoercibile: 25-50 mg 2-3 volte al giorno.
Medicazione pre-anestetica: 12,5-25 mg per intramuscolare qualche ora prima dell'intervento.
Per la somministrazione intramuscolare diluire il contenuto di una fiala con soluzione fisiologica sterile fino a portare la soluzione a 5-6 ml.
Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico;
- Stati comatosi specie quelli causati da sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (alcool, barbiturici, oppiacei, ecc.):
- Pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale;
- Gravi stati di depressione midollare, discrasie ematiche, patologie epatiche e renali;
- Feocromocitoma, miastenia grave e epilessia non trattata;
- Allattamento;
- Primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Prima infanzia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Speciale attenzione richiede l'impiego di tale sostanza nei bambini soprattutto durante una malattia infettiva o in caso di intervento chirurgico o di vaccinazione, in quanto in tali condizioni è stata riscontrata una più elevata incidenza di reazioni extrapiramidali.
L'effetto antiemetico dei fenotiazinici può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di concomitanti patologie specie del tratto digerente o del SNC come l'ostruzione intestinale, i tumori cerebrali, la sindrome di Reye. Per questo motivo tali sostanze devono essere usate con prudenza in associazione ad antiblastici che a dosi tossiche possono provocare vomito.
Poiché il rischio di discinesie persistenti tardive è stato correlato con la durata della terapia, il trattamento cronico con neurolettici deve essere riservato a quei pazienti con patologie che rispondano al farmaco e per i quali non è possibile un'appropriata terapia alternativa. Le dosi e la durata del trattamento devono essere quelle minime per ottenere una soddisfacente risposta clinica. Se compaiono segni o sintomi della discinesia tardiva (vedere paragrafo 4.8) nel corso della terapia, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa.
In generale, le fenotiazine non causano dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito di brusca interruzione, possono comparire nausea, vomito, vertigini, tremori, irrequietezza motoria. Particolare attenzione va posta per i pazienti con depressione psichica ovvero durante la fase maniacale delle psicosi cicliche per la possibilità di un rapido cambiamento del tono dell'umore verso la depressione.
In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna (SNM). Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della SNM consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare attenzione deve essere usata nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.
In corso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza; occorre altresì consultarlo in caso di allattamento o si voglia iniziare una gravidanza. Nelle pazienti che allattano occorre decidere se rinunciare all'allattamento ed iniziare il trattamento o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.
Come con tutti i neurolettici i pazienti trattati con clorpromazina devono essere tenuti sotto diretto controllo medico.
Per le sue proprietà farmacologiche il medicinale deve essere usato con particolare cautela negli anziani, nei soggetti portatori di patologie cardiovascolari, malattie polmonari acute e croniche, glaucoma, ipertrofia prostatica ed altre malattie stenosanti dell'apparato digerente ed urinario e morbo di Parkinson.
In caso di ipotensione non utilizzare adrenalina che può determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.
Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
Dosi protratte nel tempo determinano un aumento del livello plasmatico della prolattina con possibili effetti sugli organi bersaglio. Pertanto, i medicinali contenenti fenotiazine devono essere usate con particolare cautela nelle donne con neoplasie mammarie.

Durante la terapia, specie se prolungata o ad alte dosi, bisogna tenere sempre presente l'evenienza di effetti indesiderati a carico del SNC, del fegato, del midollo osseo, dell'occhio e dell'apparato cardiovascolare ed è quindi necessario eseguire periodici controlli clinici e di laboratorio.
In particolare, dal momento che con i derivati fenotiazinici sono state descritte alterazioni della crasi ematica è consigliabile durante la terapia cronica con Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** eseguire periodicamente un esame emocromocitometrico. Così come sono opportuni ripetuti controlli della funzione renale ed epatica.
I pazienti trattati con alte dosi di clorpromazina e che devono essere sottoposti ad interventi operatori necessitano di dosaggi inferiori di anestetici e di farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale.
Gli effetti sulla crasi ematica devono essere particolarmente seguiti tra la quarta e la dodicesima settimana. L'esordio di una discrasia può essere tuttavia improvviso e quindi in seguito alla comparsa di manifestazioni infiammatorie a carico della bocca e delle prime vie aeree devono essere effettuati controlli ematologici.
Le fenotiazine aumentano lo stato di rigidità muscolare in individui affetti da morbo di Parkinson o forme simili o da altri disturbi motori. Inoltre, le fenotiazine possono abbassare la soglia convulsiva e facilitare la comparsa di crisi epilettiche.
I pazienti in trattamento con fenotiazine devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, ricorrendo, se necessario, all'uso di speciali creme protettive. Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in soggetti esposti a temperature particolarmente alte o basse in quanto le fenotiazine possono compromettere i meccanismi di termoregolazione.
In studi clinici randomizzati versus placebo, condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.
Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Poichè pazienti in trattamento con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con Clorpromazina cloridrato **<nome ditta>** e devono essere intraprese opportune misure preventive.
Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza
Dati derivanti da due grandi studi osservazionali hanno mostrato che pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici hanno un lieve aumento del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati. Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per poter fornire una stima precisa della dimensione del rischio. La causa dell'aumentato rischio non è nota.
Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** non è autorizzato per il trattamento dei disturbi del comportamento correlati a demenza.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.6 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'associazione con altri psicofarmaci richiede speciale cautela da parte del medico per evitare effetti indesiderati da interazione.
Le fenotiazine possono interagire con i seguenti farmaci:
Sostanze che deprimono il SNC: barbiturici, ansiolitici, anestetici, antistaminici, analgesici, oppiacei. In caso di associazione evitare dosaggi elevati e controllare accuratamente il paziente per evitare un'eccessiva sedazione o depressione centrale.
Anticonvulsivanti: nei soggetti epilettici può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'anticonvulsivante.
Le fenotiazine possono ridurre il metabolismo della fenilidantoina. I barbiturici possono invece aumentare il metabolismo delle fenotiazine.
Litio: il litio può ridurre la concentrazione della clorpromazina nel plasma e, inoltre, aumentare il rischio di reazioni di tipo extrapiramidale. E' segnalato un caso di fibrillazione ventricolare in seguito alla sospensione del litio nel corso di una terapia in associazione con la clorpromazina. Sebbene raramente, l'associazione con fenotiazine ha determinato un'encefalopatia acuta. Se presente febbre di natura non determinata insieme con effetti indesiderati di natura extrapiramidale la somministrazione del litio e di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere sospesa.
Antiipertensivi: l'interazione con farmaci usati nella terapia dell'ipertensione comporta un aumento dell'effetto ipotensivo. Tuttavia, le fenotiazine possono antagonizzare gli effetti della guanetidina e farmaci simili.
Anticolinergici: cautela richiede l'associazione di fenotiazine e farmaci parasimpaticolitici che può favorire la comparsa di caratteristici effetti indesiderati. Gli anticolinergici possono ridurre l'azione antipsicotica di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>***.
Farmaci ad attività leucopenizzante: le fenotiazine non devono essere associate a fenilbutazone, derivati tiouracilici ed altri farmaci potenzialmente mielotossici.

Metrizamide: tale sostanza aumenta il rischio di convulsioni da fenotiazina. E' necessario quindi sospendere la terapia almeno 48 ore prima di un esame mielografico e la somministrazione non deve essere ripresa prima di 24 ore dall'esecuzione di questo.
Alcool: l'alcool può potenziare gli effetti indesiderati a livello del SNC delle fenotiazine.
Lisuride, Pergolide e Levodopa: gli effetti di tali sostanze sono specificatamente antagonizzati dalle fenotiazine; pertanto deve essere usata particolare attenzione nei pazienti con morbo di Parkinson.
Antiacidi: possano ridurre l'assorbimento delle fenotiazine.
Interazioni con i test di laboratorio: i metaboliti urinari delle fenotiazine possono causare una colorazione scura alle urine e dare false risposte positive ai tests dell'amilasi, dell'urobilinogeno, delle uroporfirine, dei porfobilinogeni e dell'acido 5-idrossi-indolacetico. Nelle donne in trattamento con fenotiazine sono stati segnalati falsi positivi ai tests di gravidanza.
Antidiabetici: poiché la clorpromazina può causare iperglicemia il dosaggio degli ipoglicemizzanti orali o dell'insulina deve essere accuratamente determinato.
Antiaritmici: i neurolettici possono indurre alterazioni del tracciato ECG come il prolungamento dell'intervallo QT. Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta. Pertanto, essi devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono sostanze come gli antiaritmici che hanno effetti simili.
Antidepressivi: l'associazione di fenotiazine e antidepressivi triciclici aumenta il rischio di effetti antimuscarinici.
Deferossamina: la somministrazione della deferossamina e della proclorperazina ha determinato una encefalopatia metabolica transitoria. E' possibile che tale situazione possa verificarsi anche con la clorpromazina, poiché tale medicinale presenta attività farmacologiche simili alla proclorperazina.

Non somministrare Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.
Studi sul metabolismo di clorpromazina hanno individuato due isoenzimi CYP2D6 e CYP1A2 coivolti nel metabolismo da clorpromazina a 7-idrossi-clorpromazina.
Sono inibitori del CYP2D6 (principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della clorpromazina): gli antidepressivi, il metadone, la chinidina, gli anti H2, la codeina, l'alprenololo, gli antimalarici. Sono inibitori del CYP1A2: gli inibitori della ricaptazione della 5HT, i fluorochinolonici, le xantine metilate, il warfarin.

4.6 Gravidanza e allattamento

Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** non deve essere somministrato nel primo trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo il medicinale deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico.
Poichè le fenotiazine vengono escrete nel latte materno, durante l'allattamento il farmaco non deve essere somministrato.
Quando impiegato come antiemetico, il medicinale deve essere usato in gravidanza solo nei casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile una terapia alternativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Poichè i fenotiazinici inducono sedazione e sonnolenza, Clorpromazina cloridrato **<nome ditta>** può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della clorpormazina. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso: con l'uso di fenotiazine possono verificarsi, specie durante le prime settimane di terapia, sedazione e sonnolenza che per lo più scompaiono con la prosecuzione della cura o con una opportuna riduzione del dosaggio. Altri effetti comportamentali che si sono manifestati con varia frequenza sono insonnia, irrequietezza, ansia, euforia, agitazione psicomotoria, depressione dell'umore o aggravamento dei sintomi psicotici.
Per l'attività anticolinergica, le fenotiazine possono causare secchezza delle fauci, midriasi, turbe della visione, stipsi, ritenzione urinaria ed altri segni di ridotta attività parasimpatica. Sono inoltre possibili convulsioni e modificazioni della temperatura corporea. Un aumento significativo e non altrimenti spiegabile della temperatura corporea può essere dovuto ad intolleranza verso il medicinale; in tal caso è necessario interrompere la terapia.
Per la depressione del centro della tosse possono verificarsi affezioni ab ingestis. Reazioni di tipo extrapiramidale sono comuni durante il trattamento con fenotiazine. Esse sono caratterizzate da distonie muscolari, acatisia, sindromi pseudo-parkinsoniane e discinesie persistenti tardive. Le distonie e l'acatisia sono più frequenti nei bambini, mentre i segni di parkinsonismo prevalgono negli anziani soprattutto se portatori di lesioni organiche cerebrali. Le distonie comprendono spasmi dei muscoli del collo e del tronco fino al torcicollo e all'opistotono, crisi oculogire, trisma, protrusione della lingua e spasmi carpo-podalici.

Queste reazioni compaiono molto precocemente e scompaiono entro 24-48 ore dalla sospensione della terapia.
Molto raramente le distonie possono determinare laringospasmo associato a cianosi e asfissia.
L'acatisia è caratterizzata da irrequietezza motoria e talora da insonnia ed è più frequente nei primi giorni di terapia anche se può comparire anche tardivamente. I disturbi spesso regrediscono spontaneamente; in caso contrario, possono essere ben controllati riducendo il dosaggio o associando un anticolinergico antiparkinson. Le sindromi pseudo-parkinsoniane (acinesia, rigidità, tremore a riposo, ecc.) sono per lo più sensibili ai farmaci specifici; nei casi persistenti, può essere necessaria la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento.
Le discinesie persistenti tardive si manifestano per lo più durante terapia a lungo termine e con alti dosaggi, anche nel periodo successivo alla sospensione del farmaco. Le discinesie persistenti tardive compaiono con maggiore frequenza negli anziani e nelle donne. Sono caratterizzati da movimenti ritmici della lingua, delle labbra e del volto e più raramente delle estremità e sono generalmente precedute da fini movimenti vermicolari della lingua.
La sospensione della terapia può impedire lo sviluppo della sintomatologia, della quale non si conosce tuttavia una terapia specifica. La riduzione periodica del dosaggio dei neurolettici, se clinicamente possibile, può aiutare a riconoscere precocemente l'insorgenza di discinesia tardiva.
Molto raramente può comparire distonia tardiva non associata con la discinesia tardiva. E' caratterizzata da movimenti coreici o movimenti distonici ad insorgenza ritardata, spesso persistente, che può divenire irreversibile.

Patologie cardiovascolari: ipotensione, tachicardia, vertigini, manifestazioni sincopali sono abbastanza comuni in pazienti che assumono fenotiazine. Poichè tali effetti indesiderati sono più frequenti e gravi se il medicinale viene somministrato per via parenterale, l'iniezione deve essere eseguita in clinostatismo, mantenendo il paziente in tale posizione da 30 a 60 minuti.
Gli effetti ipotensivi sono più evidenti nei soggetti con feocromocitoma e insufficienza della mitrale. Sono possibili alterazioni del tracciato elettrocardiografico.
Con l'uso di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** o altri farmaci della stessa classe sono stati osservati rari casi di prolungamento del QT, aritmie atriali, blocco AV, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachiacardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.
Sono stati riportati casi molto rari di morte improvvisa.

Patologie del sistema *emolinfopoietico*: gli effetti sulla crasi ematica sono piuttosto rari, ma gravi. Essi comprendono leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, porpora, anemia emolitica ed anemia aplastica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sono possibili reazioni d'ipersensibilità (a carattere sistemico o da contatto) e fotosensibilità, che sono maggiormente rappresentate da eritemi, orticaria, eczemi, dermatiti esfoliative. Nelle terapie a lungo termine sono state segnalate pigmentazioni brune specie nelle zone fotoesposte. Oltre a quelle cutanee ed ematologiche, altre reazioni d'ipersensibilità sono rappresentate da edema laringeo o angioneurotico, laringospasmo, broncospasmo, reazioni anafilattiche, sindromi tipo lupus eritematoso sistemico.

Patologie endocrine: le fenotiazine possono provocare iperprolattinemia, riduzione degli estrogeni, del progesterone e delle gonadotropine ipofisarie. Nella donna possono comparire ingrossamento e tensione mammaria, lattazione abnorme, amenorrea e nell'uomo ginecomastia e riduzione del volume testicolare, impotenza. Altri effetti possibili sono un aumento del peso corporeo, edema periferico, iperglicemia e glicosuria.

Patologie epatobiliari: si può verificare con varia frequenza un ittero colestatico, clinicamente simile ad un'epatite infettiva e caratterizzato da iperbilirubinemia, ipertransaminasemia, aumento della fosfatasi alcalina ed eosinofilia. In caso di segni o sintomi di sofferenza epatica la terapia deve essere immediatamente sospesa.

Patologie dell'occhio: in caso di terapia protratta è stata segnalata la comparsa nella cornea e nel cristallino di materiale particellare di natura non determinata che in certi pazienti ha determinato deficit visivo. Retinopatia pigmentaria. Poichè sembra che i danni oculari siano in relazione con il dosaggio e la durata della terapia si suggerisce che i pazienti in trattamento con alte dosi o da lungo tempo siano controllati periodicamente.

Altro:
Sindrome Neurolettica Maligna: (vedere paragrafo 4.4).
Danno epatico e renale. Come con tutte le fenotiazine in pazienti in trattamento prolungato con clorpromazina si può sviluppare "polmonite silente".

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda, con farmaci antipsicotici (frequenza non nota).

4.9. Sovradosaggio

Il sovradosaggio è caratterizzato da un'accentuazione degli effetti indesiderati. E' necessario instaurare una terapia idonea antiparkinson, miorilassante e/o antistaminica.
In assenza di un antidoto specifico si deve praticare la lavanda gastrica. In caso di grave ipotensione, stendere il paziente in posizione supina con la testa inclinata in basso e somministrare con precauzione plasma expanders; eventualmente fenilefrina o noradrenalina per infusione venosa lenta e con particolare cautela, in quanto il Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** può modificare la normale risposta. Non deve essere usata l'adrenalina.
Istituire un trattamento sintomatico della depressione del sistema nervoso come nei casi d'intossicazione acuta da barbiturici, compresa fisioterapia e trattamento con antibiotici per prevenire le broncopolmoniti. L'emodialisi non è efficace. Quando la temperatura corporea scende a livelli particolarmente bassi, possono comparire aritmie cardiache. Si devono monitorare eventuali fenomeni di distensione dell'intestino e della vescica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antipsicotici, fenotiazine con catena laterale alifatica
codice ATC:N05AA01
La clorpromazina è un neurolettico derivato dalla fenotiazina caratterizzato da molteplici attività farmacodinamiche: sedativa, vagolitica, simpaticolitica, antiemetica, anticonvulsivante, ipotermizzante, ganglioplegica. Il medicinale potenzia gli effetti di alcuni farmaci deprimenti il S.N.C. fra i quali gli ipnotici, gli analgesici e gli anestetici. A basse dosi nell'animale da esperimento provoca un tipico effetto sedativo, mentre a dosi crescenti induce un progressivo decadimento della motilità spontanea fino all'immobilità e allo stato catatonico. Farmacologicamente è caratterizzato da attività adrenergica, anticolinergica, antistaminica, antiserotoninergica, spasmolitica ed anestetica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La clorpromazina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale. Dopo somministrazione orale il farmaco raggiunge elevate concentrazioni a livello epatico, miocardico, polmonare e cerebrale. La concentrazione plasmatica è soggetta a notevole variabilità individuale; dopo somministrazione orale la concentrazione ematica raggiunge il picco entro 2-3 ore con un tempo di emivita di circa 6 h.
Il 50-60% del farmaco viene eliminato per via renale in massima parte come glucuronide e solamente l'1% come sostanza attiva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

DL50: per via i.v. 28 mg/kg (topo), 25 mg/kg (ratto), 30 mg/kg (cane); per os 135 mg/kg (topo), 492 mg/kg (ratto); per via s.c. 160-200 mg/kg (topo), 540 mg/kg (ratto). La tossicità cronica è stata studiata nel ratto e nel cane; sino alle dosi di 81 mg/kg (ratto) per 1 mese di somministrazione orale e di 30 mg/kg per 3 mesi (cane) non sono stati evidenziati effetti tossici. Non sono stati evidenziati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Clorpromazina cloridrato <*nome ditta*> 25 mg/2 ml soluzione iniettabile

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Antipsicotici, fenotiazine con catena laterale alifatica

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania.
Psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, ecc.).
Sindromi mentali organiche accompagnate da delirio.
Disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici.
Depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi.
Vomito e singhiozzo incoercibili.
Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.
Medicazione pre-anestetica.

CONTROINDICAZIONI
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico;
- Stati comatosi specie quelli causati da sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (alcool, barbiturici, oppiacei, ecc.):
- Pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale;
- Gravi stati di depressione midollare, discrasie ematiche, patologie epatiche e renali;
- Feocromocitoma, miastenia grave e epilessia non trattata;
- Allattamento;
- Primo trimestre di gravidanza (vedere avvertenze speciali)
- Prima infanzia.

PRECAUZIONI PER L'USO
Speciale attenzione richiede l'impiego di tale sostanza nei bambini soprattutto durante una malattia infettiva o in caso di intervento chirurgico o di vaccinazione, in quanto in tali condizioni è stata riscontrata una più elevata incidenza di reazioni extrapiramidali. L'effetto antiemetico dei fenotiazinici può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di concomitanti patologie specie del tratto digerente o del SNC come l'ostruzione intestinale, i tumori cerebrali, la sindrome di Reye. Per questo motivo tali sostanze devono essere usate con prudenza in associazione ad antiblastici che a dosi tossiche possono provocare vomito. Poiché il rischio di discinesie persistenti tardive è stato correlato con la durata della terapia, il trattamento cronico con neurolettici deve essere riservato a quei pazienti con patologie che rispondano al farmaco e per i quali non è possibile un'appropriata terapia alternativa. Le dosi e la durata del trattamento devono essere quelle minime per ottenere una soddisfacente risposta clinica. Se compaiono segni o sintomi della discinesia tardiva (vedere effetti indesiderati) nel corso della terapia, la somministrazione del medicinale deve essere sospesa. In generale, le fenotiazine non causano dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito di brusca interruzione, possono comparire nausea, vomito, vertigini, tremori, irrequietezza motoria. Particolare attenzione va posta per i pazienti con depressione psichica ovvero durante la fase maniacale delle psicosi cicliche per la possibilità di un rapido cambiamento del tono dell'umore verso la depressione.

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna (SNM). Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della SNM consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare attenzione deve essere usata nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.
In corso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza; occorre altresì consultarlo in caso di allattamento o si voglia iniziare una gravidanza. Nelle pazienti che allattano occorre decidere se rinunciare all'allattamento ed iniziare il trattamento o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.
Come con tutti i neurolettici i pazienti trattati con clorpromazina devono essere tenuti sotto diretto controllo medico. Per le sue proprietà farmacologiche il medicinale deve essere usato con particolare cautela negli anziani, nei soggetti portatori di patologie cardiovascolari, malattie polmonari acute e croniche, glaucoma, ipertrofia prostatica ed altre malattie stenosanti dell'apparato digerente ed urinario e morbo di Parkinson. In caso di ipotensione non utilizzare adrenalina che può determinare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa.
Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
Dosi protratte nel tempo determinano un aumento del livello plasmatico della prolattina con possibili effetti sugli organi bersaglio. Pertanto, i medicinali contenenti fenotiazine devono essere usate con particolare cautela nelle donne con neoplasie mammarie.
Durante la terapia, specie se prolungata o ad alte dosi, bisogna tenere sempre presente l'evenienza di effetti indesiderati a carico del SNC, del fegato, del midollo osseo, dell'occhio e dell'apparato cardiovascolare ed è quindi necessario eseguire periodici controlli clinici e di laboratorio.
In particolare, dal momento che con i derivati fenotiazinici sono state descritte alterazioni della crasi ematica è consigliabile durante la terapia cronica con Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** eseguire periodicamente un esame emocromocitometrico. Così come sono opportuni ripetuti controlli della funzione renale ed epatica.
I pazienti trattati con alte dosi di clorpromazina e che devono essere sottoposti ad interventi operatori necessitano di dosaggi inferiori di anestetici e di farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale.
Gli effetti sulla crasi ematica devono essere particolarmente seguiti tra la quarta e la dodicesima settimana. L'esordio di una discrasia può essere tuttavia improvviso e quindi in seguito alla comparsa di manifestazioni infiammatorie a carico della bocca e delle prime vie aeree devono essere effettuati controlli ematologici.
Le fenotiazine aumentano lo stato di rigidità muscolare in individui affetti da morbo di Parkinson o forme simili o da altri disturbi motori. Inoltre, le fenotiazine possono abbassare la soglia convulsiva e facilitare la comparsa di crisi epilettiche.
I pazienti in trattamento con fenotiazine devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare, ricorrendo, se necessario, all'uso di speciali creme protettive. Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in soggetti esposti a temperature particolarmente alte o basse in quanto le fenotiazine possono compromettere i meccanismi di termoregolazione.
In studi clinici randomizzati versus placebo, condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.
Poichè farmaci di questo tipo sono stati associati con la formazione di coaguli di sangue, Clorpromazina cloridrato **<nome ditta>** deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di formazione di coaguli di sangue o nei pazienti che hanno familiari con una storia di coaguli di sangue

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
L'associazione con altri psicofarmaci richiede speciale cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi, indesiderati effetti da interazione.
Tenuto conto delle loro proprietà fondamentali, le fenotiazine possono variamente interferire con numerosi gruppi di farmaci. Tra questi:
Sostanze che deprimono il SNC: barbiturici, ansiolitici, anestetici, antistaminici, analgesici, oppiacei. In caso di associazione evitare dosaggi elevati e controllare accuratamente il paziente per evitare un'eccessiva sedazione o depressione centrale.
Anticonvulsivanti: per il noto effetto delle fenotiazine sulla soglia convulsiva, nei soggetti epilettici può rendersi necessario un aggiustamento della terapia specifica. Il rispettivo dosaggio dei farmaci in caso di associazione deve essere accuratamente determinato essendo possibile tra l'altro, che le fenotiazine riducano il metabolismo

della fenilidantoina, accentuandone la tossicità, e che i barbiturici, al pari di altri induttori enzimatici a livello microsomiale, possono accentuare il metabolismo delle fenotiazine.
Litio: il litio può ridurre la concentrazione della clorpromazina nel plasma e inoltre aumentare il rischio di reazioni di tipo extrapiramidale. E' segnalato un caso di fibrillazione ventricolare in seguito alla sospensione del litio nel corso di una terapia in associazione con la clorrpromazina. Sebbene raramente, l'associazione con fenotiazine ha determinato una encefalopatia acuta. Se presente febbre di natura non determinata insieme ad effetti indesiderati di natura extrapiramidale la somministrazione del litio e del Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** deve essere sospesa.
Antiipertensivi: l'interazione con farmaci usati nella terapia dell'ipertensione comporta un aumento dell'effetto ipotensivo. Tuttavia le fenotiazine possono antagonizzare gli effetti della guanetidina e farmaci simili.
Anticolinergici: cautela richiede l'associazione di fenotiazine e farmaci parasimpaticolitici che può favorire la comparsa di caratteristici effetti indesiderati. Gli anticolinergici possono ridurre l'azione antipsicotica di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>***
Farmaci ad attività leucopenizzante: per il sinergico effetto depressivo sulla crasi ematica le fenotiazine non devono essere associate a fenilbutazone, derivati tiouracilici ed altri farmaci potenzialmente mielotossici.
Metrizamide: tale sostanza aumenta il rischio di convulsioni da fenotiazina. E' necessario quindi sospendere la terapia almeno 48 ore prima di un esame mielografico e la somministrazione non deve essere ripresa prima di 24 ore dall'esecuzione di questo.
Alcool: è sconsigliabile l'assunzione di alcool durante la terapia in quanto può potenziare gli effetti indesiderati centrali da fenotiazine.
Lisuride, Pergolide e Levodopa: gli effetti di tali sostanze sono specificatamente antagonizzati dalle fenotiazine; di ciò si tenga conto nei soggetti con morbo di Parkinson.
Antiacidi: evitare l'ingestione del medicinale assieme ad antiacidi o altre sostanze che possano ridurre l'assorbimento delle fenotiazine.
Interazioni con i tests di laboratorio: i metaboliti urinari delle fenotiazine possono impartire una colorazione scura alle urine e dare false risposte positive ai tests dell'amilasi, dell'urobilinogeno, delle uroporfirine, dei porfobilinogeni e dell'acido 5-idrossi-indolacetico. Nelle donne in trattamento con fenotiazine sono stati segnalati falsi positivi ai tests di gravidanza.
Antidiabetici: poiché la clorpromazina può causare iperglicemia il dosaggio degli ipoglicemizzanti orali o dell'insulina deve essere accuratamente determinato.
Antiaritmici: i neurolettici possono indurre alterazioni del tracciato ECG come il prolungamento dell'intervallo QT. Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta. Pertanto, essi devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono sostanze come gli antiaritmici che hanno effetti simili.
Antidepressivi: l'associazione di fenotiazine e antidepressivi triciclici aumentail rischio di effetti antimuscarinici.
Deferossamina: la somministrazione della deferossamina e della proclorperazina ha determinato una encefalopatia metabolica transitoria. E' possibile che tale situazione possa verificarsi anche con la clorpromazina, poiché questa mostra molte delle attività farmacologiche della proclorperazina.
Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.
Studi sul metabolismo di clorpromazina hanno individuato due isoenzimi CYP2D6 e CYP1A2 coivolti nel metabolismo da clorpromazina a 7-idrossi-clorpromazina.
Sono inibitori del CYP2D6 (principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della clorpromazina): gli antidepressivi, il metadone, la chinidina, gli anti H2, la codeina, l'alprenololo, gli antimalarici. Sono inibitori del CYP1A2: gli inibitori della ricaptazione della 5HT, i fluorochinolonici, le xantine metilate, il warfarin.

AVVERTENZE SPECIALI
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** non deve essere somministrato nel primo trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo il medicinale deve essere usato solo quando ritenuto essenziale e sempre sotto il diretto controllo del medico. In corso di terapia informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza.
Poichè le fenotiazine vengono escrete nel latte materno, durante l'allattamento il farmaco non deve essere somministrato. Quando impiegato come antiemetico, il medicinale deve essere usato in gravidanza solo nei casi di sintomatologia conclamata per la quale non sia possibile una terapia alternativa.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Poichè i fenotiazinici inducono sedazione e sonnolenza, Clorpromazina cloridrato **<nome ditta>** può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Il dosaggio della clorpromazina deve essere personalizzato in rapporto all'età del paziente, alla natura e alla gravità dell'affezione, alla risposta terapeutica e alla tollerabilità del farmaco.

E' sempre consigliabile iniziare con dosaggi bassi, aumentando progressivamente le dosi. Usualmente l'intervallo terapeutico è di 6-8 ore.
Nell'impiego parenterale non superare i 25 mg nelle prime 24 ore salvo nei casi in cui non sia strettamente indispensabile a giudizio dello specialista.
A titolo di esempio si fornisce il seguente schema posologico.

- Nel trattamento dei disordini psichiatrici il dosaggio è estremamente vario. In genere, nei pazienti ambulatoriali e con sintomi di lieve o media gravità sono necessari 30-75 mg per somministrazione orale suddivisi nel corso della giornata. Il dosaggio può essere quindi aumentato fino ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Successivamente esso può essere gradualmente ridotto fino a determinare la dose di mantenimento.
  In caso di necessità il trattamento può essere iniziato per via intramuscolare con 25 mg che può essere eventualmente ripetuto se necessario. Passare quindi alla via orale.
- Nei pazienti ospedalizzati possono essere necessarie dosi sensibilmente superiori a seconda del giudizio dello specialista.
- Nei bambini il dosaggio consigliato è di 1 mg/kg/die ripetuto se necessario, 2-3 volte al giorno.

Vomito: 25-50 mg per via intramuscolare ripetuti eventualmente 2-3 volte al giorno la somministrazione orale è indicata solo quando sia stato ottenuto l'effetto dopo somministrazione intramuscolare.
Singhiozzo incoercibile: 25-50 mg 2-3 volte al giorno.
Medicazione pre-anestetica: 12,5-25 mg per intramuscolare qualche ora prima dell'intervento.
In caso di somministrazione intramuscolare diluire il contenuto di una fiala con soluzione fisiologica sterile fino a portare la soluzione a 5-6 ml. Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

SOVRADOSAGGIO
Il sovradosaggio è caratterizzato da un'accentuazione degli effetti indesiderati. E' necessario instaurare una terapia idonea antiparkinson, miorilassante e/o antistaminica. In assenza di un antidoto specifico si deve praticare la lavanda gastrica. In caso di grave ipotensione, stendere il paziente in posizione supina con la testa inclinata in basso e somministrare con precauzione plasma expanders; eventualmente fenilefrina o noradrenalina per infusione venosa lenta e con particolare cautela, in quanto il Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** può modificare la normale risposta. Non deve essere usata l'adrenalina. Istituire un trattamento sintomatico della depressione del sistema nervoso come nei casi d'intossicazione acuta da barbiturici, compresa fisioterapia e trattamento con antibiotici per prevenire le broncopolmoniti. L'emodialisi non è efficace. Quando la temperatura corporea scende a livelli particolarmente bassi, possono comparire aritmie cardiache. Si devono monitorare eventuali fenomeni di distensione dell'intestino e della vescica.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI CLORPROMAZINA ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della clorpormazina. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Patologie del sistema nervoso: con l'uso di fenotiazine possono verificarsi, specie durante le prime settimane di terapia, sedazione e sonnolenza che per lo più scompaiono con la prosecuzione della cura o con una opportuna riduzione del dosaggio. Altri effetti comportamentali che si sono manifestati con varia frequenza sono insonnia, irrequietezza, ansia, euforia, agitazione psicomotoria, depressione dell'umore o aggravamento dei sintomi psicotici.
Per l'attività anticolinergica, le fenotiazine possono causare secchezza delle fauci, midriasi, turbe della visione, stipsi, ritenzione urinaria ed altri segni di ridotta attività parasimpatica. Sono inoltre possibili convulsioni e modificazioni della temperatura corporea. Un aumento significativo e non altrimenti spiegabile della temperatura corporea può essere dovuto ad intolleranza verso il medicinale; in tal caso è necessario interrompere la terapia.
Per la depressione del centro della tosse possono verificarsi affezioni ab ingestis. Reazioni di tipo extrapiramidale sono comuni durante il trattamento con fenotiazine. Esse sono caratterizzate da distonie muscolari, acatisia, sindromi pseudo-parkinsoniane e discinesie persistenti tardive. Le distonie e l'acatisia sono più frequenti nei bambini, mentre i segni di parkinsonismo prevalgono negli anziani soprattutto se portatori di lesioni organiche cerebrali. Le distonie comprendono spasmi dei muscoli del collo e del tronco fino al torcicollo e all'opistotono, crisi oculogire, trisma, protrusione della lingua e spasmi carpo-podalici. Queste reazioni compaiono molto precocemente e scompaiono entro 24-48 ore dalla sospensione della terapia. Molto raramente le distonie possono determinare laringospasmo associato a cianosi e asfissia.
L'acatisia è caratterizzata da irrequietezza motoria e talora da insonnia ed è più frequente nei primi giorni di terapia anche se può comparire anche tardivamente. I disturbi spesso regrediscono spontaneamente; in caso

contrario, possono essere ben controllati riducendo il dosaggio o associando un anticolinergico antiparkinson. Le sindromi pseudo-parkinsoniane (acinesia, rigidità, tremore a riposo, ecc.) sono per lo più sensibili ai farmaci specifici; nei casi persistenti, può essere necessaria la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento.
Le discinesie persistenti tardive si manifestano per lo più durante terapia a lungo termine e con alti dosaggi, anche nel periodo successivo alla sospensione del farmaco. Le discinesie persistenti tardive compaiono con maggiore frequenza negli anziani e nelle donne. Sono caratterizzati da movimenti ritmici della lingua, delle labbra e del volto e più raramente delle estremità e sono generalmente precedute da fini movimenti vermicolari della lingua.
La sospensione della terapia può impedire lo sviluppo della sintomatologia, della quale non si conosce tuttavia una terapia specifica. La riduzione periodica del dosaggio dei neurolettici, se clinicamente possibile, può aiutare a riconoscere precocemente l'insorgenza di discinesia tardiva.
Molto raramente può comparire distonia tardiva non associata con la discinesia tardiva. E' caratterizzata da movimenti coreici o movimenti distonici ad insorgenza ritardata, spesso persistente, che può divenire irreversibile.
Patologie cardiovascolari: ipotensione, tachicardia, vertigini, manifestazioni sincopali sono abbastanza comuni in pazienti che assumono fenotiazine. Poichè tali effetti indesiderati sono più frequenti e gravi se il medicinale viene somministrato per via parenterale, l'iniezione deve essere eseguita in clinostatismo, mantenendo il paziente in tale posizione da 30 a 60 minuti.
Gli effetti ipotensivi sono più evidenti nei soggetti con feocromocitoma e insufficienza della mitrale. Sono possibili alterazioni del tracciato elettrocardiografico.
Con l'uso di Clorpromazina cloridrato ***<nome ditta>*** o altri farmaci della stessa classe sono stati osservati rari casi di prolungamento del QT, aritmie atriali, blocco AV, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachiacardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.
Sono stati riportati casi molto rari di morte improvvisa.
Patologie del sistema *emolinfopoietico*: gli effetti sulla crasi ematica sono piuttosto rari, ma gravi. Essi comprendono leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, porpora, anemia emolitica ed anemia aplastica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sono possibili reazioni d'ipersensibilità (a carattere sistemico o da contatto) e fotosensibilità, che sono maggiormente rappresentate da eritemi, orticaria, eczemi, dermatiti esfoliative. Nelle terapie a lungo termine sono state segnalate pigmentazioni brune specie nelle zone fotoesposte. Oltre a quelle cutanee ed ematologiche, altre reazioni d'ipersensibilità sono rappresentate da edema laringeo o angioneurotico, laringospasmo, broncospasmo, reazioni anafilattiche, sindromi tipo lupus eritematoso sistemico.
Patologie endocrine: le fenotiazine possono provocare iperprolattinemia, riduzione degli estrogeni, del progesterone e delle gonadotropine ipofisarie. Nella donna possono comparire ingrossamento e tensione mammaria, lattazione abnorme, amenorrea e nell'uomo ginecomastia e riduzione del volume testicolare, impotenza. Altri effetti possibili sono un aumento del peso corporeo, edema periferico, iperglicemia e glicosuria.
Patologie epatobiliari: si può verificare con varia frequenza un ittero colestatico, clinicamente simile ad un'epatite infettiva e caratterizzato da iperbilirubinemia, ipertransaminasemia, aumento della fosfatasi alcalina ed eosinofilia. In caso di segni o sintomi di sofferenza epatica la terapia deve essere immediatamente sospesa.
Patologie dell'occhio: in caso di terapia protratta è stata segnalata la comparsa nella cornea e nel cristallino di materiale particellare di natura non determinata che in certi pazienti ha determinato deficit visivo. Retinopatia pigmentaria. Poichè sembra che i danni oculari siano in relazione con il dosaggio e la durata della terapia si suggerisce che i pazienti in trattamento con alte dosi o da lungo tempo siano controllati periodicamente.
Altro:
Sindrome Neurolettica Maligna: (vedere Precauzioni d'uso).
Danno epatico e renale. Come con tutte le fenotiazine in pazienti in trattamento prolungato con clorpromazina si può sviluppare "polmonite silente".
Formazione di coaguli di sangue nelle vene soprattutto nelle gambe (i sintomi includono gonfiore, dolore e rossore alle gambe), che possono migrare attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni causando dolore al petto e difficoltà a respirare.I pazienti che notano uno di questi sintomi devono consultare immediatamente il medico.
In pazienti anziani con demenza, è stato riportato un lieve aumento nel numero delle morti in pazienti trattati con antipsicotici rispetto ai pazienti non trattati con antipsicotici.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.
Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

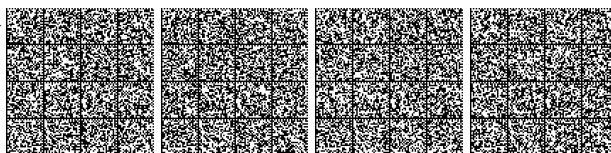
COMPOSIZIONE
Ogni fiala contiene:
Principio attivo: clorpromazina cloridrato mg 25

Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

DESTROMETORFANO BROMIDRATO

COMPRESSE MASTICABILI

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Destrometorfano bromidrato ***< nome ditta>*** 7,65 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa contiene:
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 7,65 mg

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse masticabili

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Il destrometorfano bromidrato è indicato per il trattamento sintomatico della tosse secca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti e adolescenti (da 12 a 18 anni)
L’intervallo di dose generalmente consigliato varia da 1 compressa a 3 compresse ogni 6 ore.
La dose massima raggiungibile nelle 24 ore è di 10-11 compresse.
Bambini fino a 12 anni
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, difficoltà respiratorie, depressione respiratoria;
- malattie cardiovascolari, ipertensione;
- ipertiroidismo;
- diabete;
- glaucoma;
- ipertrofia prostatica;
- stenosi dell’apparato gastroenterico ed urogenitale;
- epilessia;
- gravi malattie epatiche;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO;
- primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Il trattamento con destrometorfano bromidrato non deve essere protratto oltre i 5-7 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica entro pochi giorni, il medico deve rivalutare la situazione.
Il destrometorfano bromidrato può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con tendenza all’abuso o alla dipendenza devono assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.
Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi destrometorfano bromidrato non è indicato per la soppressione della tosse cronica cronica o persistente (es. dovuta a fumo, enfisema, asma, ecc.),
Il destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico nel caso la tosse sia accompagnata da altri stintomi quali: febbre, rash, mal di testa, nausea e vomito.
Il medicinale non deve essere assunto in caso di tosse né quando la tosse è accompagnata da secrezione abbondante. In caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.
Durante la terapia con destrometorfano bromidrato è sconsigliabile l’uso di alcool (vedere paragrafo 4.5).
Somministrare con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio destrometorfano bromidrato nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica,

stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica e nei soggetti con o che stanno assumendo farmaci antidepressivi, come i farmaci inibitori delle MAO.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Farmaci inibitori delle MAO
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci inibitori delle MAO è controindicata. Inoltre, non si deve assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato nelle 2 settimane successive alla terapia con farmaci inibitori delle MAO. L'associazione di questi farmaci, può, infatti, indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica caratterizzata dai seguenti sintomi: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.
Linezolid e sibutramina
Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica anche a seguito della somministrazione concomitante del destrometorfano bromidrato con linezolid o con sibutramina.
Farmaci inibitori del sistema nervoso centrale
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, oppure con l'assunzione di alcool, può portare a effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale.
Farmaci inibitori del citocromo P4502D6
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato di farmaci che inibiscono l'attività enzimatica della citocromo P450-2D6 nel fegato e, quindi, il metabolismo del destrometorfano, può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica del destrometorfano con conseguente aumento della sua tossicità. Occorre tenere in considerazione che tale effetto può manifestarsi anche se l'assunzione del farmaco inibitore del citocroma P450-2D6 è avvenuta di recente e non necessariamente in maniera contemporanea allo sciroppo di destrometorfano bromidrato. I principali farmaci che inibiscono il citocromo P450-2D6 sono: amiodarone, chinidina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, propafenone, tioridazina, cimetidina e ritonavir.
Farmaci secretolitici
Qualora il destrometorfano bromidrato venisse utilizzato in combinazione con farmaci secretolitici, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un grave accumulo di muco.
Succo di pompelmo
Il succo di pompelmo può aumentare l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione del destrometorfano bromidrato, con conseguente aumento della sua tossicità e diminuzione del suo effetto.

4.6 Gravidanza e allattamento
I risultati degli studi epidemiologici su un campione limitato di popolazione non hanno indicato un aumento della frequenza delle malformazioni nei bambini che sono stati esposti a destrometorfano bromidrato durante il periodo prenatale. Tuttavia, questi studi non documentano adeguatamente il periodo e la durata del trattamento con destrometorfano bromidrato.
Gli studi di tossicità riproduttiva sugli animali non indicano per il destrometorfano bromidrato un potenziale rischio per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza; inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano bromidrato, anche per brevi periodi, può causare depressione respiratoria nei neonati, nei mesi successivi il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi. Poiché non è nota l'escrezione del farmaco nel latte materno e non può essere escluso un effetto di depressione respiratoria sul neonato, destrometorfano bromidrato è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il destrometorfano bromidrato può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può indurre sonnolenza. Tale effetto si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza di tutti i singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso
Sonnolenza, affaticamento, nistagmo, distonia, capogiri, stordimento mentale e linguaggio scurrile.
Sindrome serotoninergica, caratterizzata da: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso

autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Disturbi psichiatrici
Psicosi, allucinazioni.
Dipendenza psichica; il destrometorfano ha un basso rischio di abuso e dipendenza. Tuttavia, sono stati riportati casi di dipendeza psichica (non fisica) e casi di abuso a causa dell'effetto euforico determinato dalla sostanza.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni anafilattiche e anafilattoidi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Iperpiressia e ipertermia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Daibete mellito.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e riduzione dell'appetito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni allergiche cutanee ed eruzioni cutanee.

4.9 Sovradosaggio
Sintomi
Nausea, vomito, disturbi visivi e disordini del sistema nervoso centrale come atassia, vertigini, eccitazione, aumento del tono muscolare, stati di confusione mentale, ipotensione e tachicardia.
In casi estremi, possono verificarsi ritenzione urinaria e depressione respiratoria.
Terapia
In caso di necessità ricorrere a cure mediche intensive (in particolare intubazione, ventilazione). Può essere necessario ricorrere a precauzioni per salvaguardare la perdita di calore e reintegrare i liquidi. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Se necessario, si raccomanda di effettuare la lavanda gastrica.
Non somministrare emetici ad azione centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: sedativo della tosse, codice ATC: R05DA09
Il destrometorfano bromidrato è lo stereoisomero destrogiro del 3-metossi levorfanolo, una sostanza oppioide. Esso possiede un'azione depressiva dei centri midollari della tosse, causandone un innalzamento della soglia di comparsa. Pertanto, il destrometorfano bromidrato ha un'azione antitussiva centrale. Alle dosi consigliate non possiede le proprietà tipiche delle sostanze oppioidi, quali: analgesia, depressione respiratoria, dipendenza e tolleranza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
Il destrometorfano bromidrato, dopo somministrazione orale, è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 2 ore. La sua azione si manifesta in 0,5-1 ora dopo la somministrazione e si protrae per circa sei ore.
Distribuzione
Studi su animali hanno dimostrato che il destrometorfano bromidrato viene captato e si concentra nei tessuti corticali.
Metabolismo
Il destrometorfano bromidrato è metabolizzato nel fegato (effetto di primo passaggio). Le principali tappe metaboliche sono l'ossidazione O- e la demetilazione in N-, mediata dal CYP3A e CYP2D6, e la successiva coniugazione. Il principale metabolita attivo è il destrorfano, che presenta una modesta attività antitussiva. Altri metaboliti sono la 3-metossimorfina e la 3-idrossimorfina.
Poiché il CYP2D6 è un enzima polimorfo, il metabolismo del destrometorfano dipende dal genotipo degli individui. La frequenza del fenotipo che presenta una ridotta attività del CYP 2D6 varia tra i diversi gruppi etnici dall'1 al 10%.
Eliminazione
Il destrometorfano bromidrato viene escreto principalmente come molecola immodificata o come vari metaboliti demetilati dai reni. Meno dell'1% è eliminato con le feci

L'emivita di eliminazione plasmatica è compresa normalmente tra 1 e 2 ore. Questo periodo può estendersi fino a 45 ore se è coinvolto un metabolismo del CYP2D6 anomalo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica e subcronica

Studi di tossicità cronica e subcronica, con somministrazioni ripetute, effettuati nei cani e nei ratti non hanno evidenziato alcun effetto tossico indotto dal farmaco.

Potenziale mutageno e oncogeno

Il destrometorfano bromidrato non è stato adeguatamente studiato in relazione al suo potenziale mutageno. Il test di Ames è risultato negativo, pertanto il potenziale mutageno non può essere adeguatamente valutato. Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per determinare il potenziale oncogeno.

Tossicità riproduttiva

Sono stati condotti studi per valutare gli effetti tossici del destrometorfano bromidrato sulla capacità riproduttiva dei ratti e dei conigli. La fertilità dei ratti (maschio e femmina) non è stata alterata somministrando dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno. Embrioni di ratti e giovani animali non hanno mostrato effetti indesiderati attribuibili al farmaco. Il destrometorfano bromidrato non ha effetti embriotossici nel ratto a dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno.

Al contrario, uno studio condotto sugli embrioni di pollo ha rilevato che il destrometorfano bromidrato è risultato letale per più della metà degli embrioni esposti e che ha causato malformazioni nel 16% dei pulcini sopravvissuti. Le malformazioni principali rilevate hanno interessato la cresta neurale e il tubo neurale. Tuttavia, non è chiaro se tali risultati possano avere una rilevanza per la gravidanza umana, a causa delle numerose differenze tra la gestazione dei mammiferi e il sistema chiuso costituito da un uovo di pollo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Destrometorfano bromidrato < *nome ditta*> 7,65 mg compresse masticabili

Categoria farmacoterapeutica

Sedativo della tosse.

Indicazioni terapeutiche
Il destrometorfano bromidrato è indicato per il trattamento sintomatico della tosse secca.

Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, difficoltà respiratorie, depressione respiratoria;
- malattie cardiovascolari, ipertensione;
- ipertiroidismo;
- diabete;
- glaucoma;
- ipertrofia prostatica;
- stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale;
- epilessia;
- gravi malattie epatiche;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO;
- primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere Avvertenze speciali)

Precauzioni per l'uso
Il trattamento con destrometorfano bromidrato non deve essere protratto oltre i 5-7 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica entro pochi giorni, il medico deve rivalutare la situazione.
Il destrometorfano bromidrato può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere Effetti indesiderati). I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.
Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi destrometorfano bromidrato non è indicato per la soppressione della tosse cronica cronica o persistente (es. dovuta a fumo, enfisema, asma, ecc.),
Il destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico nel caso la tosse sia accompagnata da altri stintomi quali: febbre, rash, mal di testa, nausea e vomito.
Il medicinale non deve essere assunto in caso di tosse né quando la tosse è accompagnata da secrezione abbondante. In caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano bromidrato deveessere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.
Durante la terapia con destrometorfano bromidrato è sconsigliabile l'uso di alcool (vedere Interazioni).
Somministrare con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio destrometorfano bromidrato nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica. nei soggetti con o che stanno assumendo farmaci antidepressivi, come i farmaci inibitori delle MAO.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Farmaci inibitori delle MAO
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci inibitori delle MAO è controindicata. Inoltre, non si deve assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato nelle 2 settimane successive alla terapia con farmaci inibitori delle MAO. L'associazione di questi farmaci, può, infatti, indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica caratterizzata dai seguenti sintomi: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.
Linezolid e sibutramina
Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica anche a seguito della somministrazione concomitante del destrometorfano bromidrato con linezolid o con sibutramina.
Farmaci inibitori del sistema nervoso centrale
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, oppure con l'assunzione di alcool, può portare a effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale.
Farmaci inibitori del citocromo P4502D6
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato di farmaci che inibiscono l'attività enzimatica della citocromo P450-2D6 nel fegato, e quindi, il metabolismo del destrometorfano, può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica del destrometorfano con conseguente aumento della sua tossicità. Occorre

tenere in considerazione che tale effetto può manifestarsi anche se l'assunzione del farmaco inibitore del citocroma P450-2D6 è avvenuta di recente e non necessariamente in maniera contemporanea allo sciroppo di destrometorfano bromidrato. I principali farmaci che inibiscono il citocromo P450-2D6 sono: amiodarone, chinidina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, propafenone, tioridazina, cimetidina e ritonavir.
<u>Farmaci secretolitici</u>
Qualora il destrometorfano bromidrato venisse utilizzato in combinazione con farmaci secretolitici, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un grave accumulo di muco.
<u>Succo di pompelmo</u>
Il succo di pompelmo può aumentare l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione del destrometorfano bromidrato, con conseguente aumento della sua tossicità e diminuzione del suo effetto.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
<u>Gravidanza</u>
I dati su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, ad eccezione di uno studio condotto su embrioni di pollo.
È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.
<u>Allattamento</u>
Non sono disponibili dati sull'utilizzo di destrometorfano bromidrato durante l'allattamento. Il basso peso molecolare della sostanza fa presupporre che essa possa passare nel latte materno, tuttavia i rischi per i neonati sono minimi.
È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale durante l'allattamento.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il destrometorfano bromidrato può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può indurre sonnolenza. Tale effetto si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool (vedere Interazioni).
<u>Informazioni importanti su alcuni eccipienti</u>: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

Dose, modo e tempo di somministrazione
Adulti e adolescenti (da 12 a 18 anni)
L'intervallo di dose generalmente consigliato varia da 1 compressa ogni 4 ore a 4 compresse ogni 8 ore.
La dose massima raggiungibile nelle 24 ore è di 15 compresse.

Sovradosaggio
<u>Sintomi</u>
Nausea, vomito, disturbi visivi e disordini del sistema nervoso centrale come atassia, vertigini, eccitazione, aumento del tono muscolare, stati di confusione mentale, ipotensione e tachicardia.
In casi estremi, possono verificarsi ritenzione urinaria e depressione respiratoria.
<u>Terapia</u>
In caso di necessità ricorrere a cure mediche intensive (in particolare intubazione, ventilazione). Può essere necessario ricorrere a precauzioni per salvaguardare la perdita di calore e reintegrare i liquidi. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Se necessario, si raccomanda di effettuare la lavanda gastrica.
Non somministrare emetici ad azione centrale.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Destrometorfano bromidrato
< *nome ditta*> avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Destrometorfano bromidrato **< *nome ditta*>**, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, Destrometorfano bromidrato **< *nome ditta*>** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza di tutti i singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso
Sonnolenza, affaticamento, nistagmo, distonia, capogiri, stordimento mentale e linguaggio scurrile.
Sindrome serotoninergica, caratterizzata da: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso

autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Disturbi psichiatrici
Psicosi, allucinazioni.
Dipendenza psichica; il destrometorfano ha un basso rischio di abuso e dipendenza. Tuttavia, sono stati riportati casi di dipendeza psichica (non fisica) e casi di abuso a causa dell'effetto euforico determinato dalla sostanza.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni anafilattiche e anafilattoidi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Iperpiressia e ipertermia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Daibete mellito.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e riduzione dell'appetito.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni allergiche cutanee ed eruzioni cutanee.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

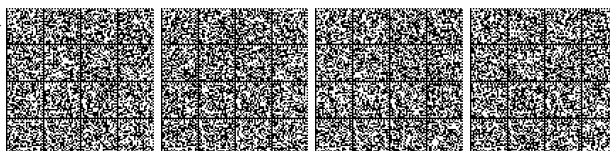
Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Composizione
Una compressa contiene:
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 7,65 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Sciroppo
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

GOCCE ORALI

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Destrometorfano bromidrato ***< nome ditta>*** 15 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
1 ml di soluzione contiene:
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 15 mg
(1 ml corrisponde a 20 gocce)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Il destrometorfano bromidrato è indicato per il trattamento sintomatico della tosse secca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti e adolescenti (da 12 a 18 anni)
L'intervallo di dose generalmente consigliato varia da 10 mg (circa 14 gocce) a 20 mg (circa 28 gocce) ogni 6 ore.
La dose massima raggiungibile nelle 24 ore è di 80 mg (circa 110 gocce).
Bambini fino a 12 anni
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, difficoltà respiratorie, depressione respiratoria;
- malattie cardiovascolari, ipertensione;
- ipertiroidismo;
- diabete;
- glaucoma;
- ipertrofia prostatica;
- stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale;
- epilessia;
- gravi malattie epatiche;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO;
- primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Il trattamento con destrometorfano bromidrato non deve essere protratto oltre i 5-7 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica entro pochi giorni, il medico deve rivalutare la situazione.
Il destrometorfano bromidrato può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.
Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi destrometorfano bromidrato non è indicato per la soppressione della tosse cronica cronica o persistente (es. dovuta a fumo, enfisema, asma, ecc.),
Il destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico nel caso la tosse sia accompagnata da altri stintomi quali: febbre, rash, mal di testa, nausea e vomito.
Il medicinale non deve essere assunto in caso di tosse né quando la tosse è accompagnata da secrezione abbondante. In caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.
Durante la terapia con destrometorfano bromidrato è sconsigliabile l'uso di alcool (vedere paragrafo 4.5).
Somministrare con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio destrometorfano bromidrato nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica,

stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica. nei soggetti con o che stanno assumendo farmaci antidepressivi, come i farmaci inibitori delle MAO.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Farmaci inibitori delle MAO
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci inibitori delle MAO è controindicata. Inoltre, non si deve assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato nelle 2 settimane successive alla terapia con farmaci inibitori delle MAO. L'associazione di questi farmaci, può, infatti, indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica caratterizzata dai seguenti sintomi: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.
Linezolid e sibutramina
Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica anche a seguito della somministrazione concomitante del destrometorfano bromidrato con linezolid o con sibutramina.
Farmaci inibitori del sistema nervoso centrale
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, oppure con l'assunzione di alcool, può portare a effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale.
Farmaci inibitori del citocromo P4502D6
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato di farmaci che inibiscono l'attività enzimatica della citocromo P450-2D6 nel fegato, e quindi, il metabolismo del destrometorfano, può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica del destrometorfano con conseguente aumento della sua tossicità. Occorre tenere in considerazione che tale effetto può manifestarsi anche se l'assunzione del farmaco inibitore del citocroma P450-2D6 è avvenuta di recente e non necessariamente in maniera contemporanea allo sciroppo di destrometorfano bromidrato. I principali farmaci che inibiscono il citocromo P450-2D6 sono: amiodarone, chinidina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, propafenone, tioridazina, cimetidina e ritonavir.
Farmaci secretolitici
Qualora il destrometorfano bromidrato venisse utilizzato in combinazione con farmaci secretolitici, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un grave accumulo di muco.
Succo di pompelmo
Il succo di pompelmo può aumentare l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione del destrometorfano bromidrato, con conseguente aumento della sua tossicità e diminuzione del suo effetto.

4.6 Gravidanza e allattamento
I risultati degli studi epidemiologici su un campione limitato di popolazione non hanno indicato un aumento della frequenza delle malformazioni nei bambini che sono stati esposti a destrometorfano bromidrato durante il periodo prenatale. Tuttavia, questi studi non documentano adeguatamente il periodo e la durata del trattamento con destrometorfano bromidrato.

Gli studi di tossicità riproduttiva sugli animali non indicano per il destrometorfano bromidrato un potenziale rischio per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza; inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano bromidrato, anche per brevi periodi, può causare depressione respiratoria nei neonati, nei mesi successivi il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi. Poiché non è nota l'escrezione del farmaco nel latte materno e non può essere escluso un effetto di depressione respiratoria sul neonato, destrometorfano bromidrato è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il destrometorfano bromidrato può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può indurre sonnolenza. Tale effetto si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza di tutti i singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso
Sonnolenza, affaticamento, nistagmo, distonia, capogiri, stordimento mentale e linguaggio scurrile.
Sindrome serotoninergica, caratterizzata da: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso

autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Disturbi psichiatrici
Psicosi, allucinazioni.
Dipendenza psichica; il destrometorfano ha un basso rischio di abuso e dipendenza. Tuttavia, sono stati riportati casi di dipendeza psichica (non fisica) e casi di abuso a causa dell'effetto euforico determinato dalla sostanza.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni anafilattiche e anafilattoidi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Iperpiressia e ipertermia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Daibete mellito.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e riduzione dell'appetito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni allergiche cutanee ed eruzioni cutanee.

4.9 Sovradosaggio
Sintomi
Nausea, vomito, disturbi visivi e disordini del sistema nervoso centrale come atassia, vertigini, eccitazione, aumento del tono muscolare, stati di confusione mentale, ipotensione e tachicardia.
In casi estremi, possono verificarsi ritenzione urinaria e depressione respiratoria.
Terapia
In caso di necessità ricorrere a cure mediche intensive (in particolare intubazione, ventilazione). Può essere necessario ricorrere a precauzioni per salvaguardare la perdita di calore e reintegrare i liquidi. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Se necessario, si raccomanda di effettuare la lavanda gastrica.
Non somministrare emetici ad azione centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: sedativo della tosse, codice ATC: R05DA09
Il destrometorfano bromidrato è lo stereoisomero destrogiro del 3-metossi levorfanolo, una sostanza oppioide. Esso possiede un'azione depressiva dei centri midollari della tosse, causandone un innalzamento della soglia di comparsa. Pertanto, il destrometorfano bromidrato ha un'azione antitussiva centrale. Alle dosi consigliate non possiede le proprietà tipiche delle sostanze oppioidi, quali: analgesia, depressione respiratoria, dipendenza e tolleranza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
Il destrometorfano bromidrato, dopo somministrazione orale, è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 2 ore. La sua azione si manifesta in 0,5-1 ora dopo la somministrazione e si protrae per circa sei ore.
Distribuzione
Studi su animali hanno dimostrato che il destrometorfano bromidrato viene captato e si concentra nei tessuti corticali.
Metabolismo
Il destrometorfano bromidrato è metabolizzato nel fegato (effetto di primo passaggio). Le principali tappe metaboliche sono l'ossidazione O- e la demetilazione in N-, mediata dal CYP3A e CYP2D6, e la successiva coniugazione. Il principale metabolita attivo è il destrorfano, che presenta una modesta attività antitussiva. Altri metaboliti sono la 3-metossimorfina e la 3-idrossimorfina.
Poiché il CYP2D6 è un enzima polimorfo, il metabolismo del destrometorfano dipende dal genotipo degli individui. La frequenza del fenotipo che presenta una ridotta attività del CYP 2D6 varia tra i diversi gruppi etnici dall'1 al 10%.
Eliminazione
Il destrometorfano bromidrato viene escreto principalmente come molecola immodificata o come vari metaboliti demetilati dai reni. Meno dell'1% è eliminato con le feci

L'emivita di eliminazione plasmatica è compresa normalmente tra 1 e 2 ore. Questo periodo può estendersi fino a 45 ore se è coinvolto un metabolismo del CYP2D6 anomalo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica e subcronica

Studi di tossicità cronica e subcronica, con somministrazioni ripetute, effettuati nei cani e nei ratti non hanno evidenziato alcun effetto tossico indotto dal farmaco.

Potenziale mutageno e oncogeno

Il destrometorfano bromidrato non è stato adeguatamente studiato in relazione al suo potenziale mutageno. Il test di Ames è risultato negativo, pertanto il potenziale mutageno non può essere adeguatamente valutato. Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per determinare il potenziale oncogeno.

Tossicità riproduttiva

Sono stati condotti studi per valutare gli effetti tossici del destrometorfano bromidrato sulla capacità riproduttiva dei ratti e dei conigli. La fertilità dei ratti (maschio e femmina) non è stata alterata somministrando dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno. Embrioni di ratti e giovani animali non hanno mostrato effetti indesiderati attribuibili al farmaco. Il destrometorfano bromidrato non ha effetti embriotossici nel ratto a dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno.

Al contrario, uno studio condotto sugli embrioni di pollo ha rilevato che il destrometorfano bromidrato è risultato letale per più della metà degli embrioni esposti e che ha causato malformazioni nel 16% dei pulcini sopravvissuti. Le malformazioni principali rilevate hanno interessato la cresta neurale e il tubo neurale. Tuttavia, non è chiaro se tali risultati possano avere una rilevanza per la gravidanza umana, a causa delle numerose differenze tra la gestazione dei mammiferi e il sistema chiuso costituito da un uovo di pollo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Destrometorfano bromidrato < *nome ditta*> 15 mg/ml gocce orali, soluzione

Categoria farmacoterapeutica

Sedativo della tosse.

Indicazioni terapeutiche
Il destrometorfano bromidrato è indicato per il trattamento sintomatico della tosse secca.

Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, difficoltà respiratorie, depressione respiratoria;
- malattie cardiovascolari, ipertensione;
- ipertiroidismo;
- diabete;
- glaucoma;
- ipertrofia prostatica;
- stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale;
- epilessia;
- gravi malattie epatiche;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO;
- primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere Avvertenze speciali).

Precauzioni per l'uso
Il trattamento con destrometorfano bromidrato non deve essere protratto oltre i 5-7 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica entro pochi giorni, il medico deve rivalutare la situazione.
Il destrometorfano bromidrato può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere Effetti indesiderati). I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.
Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi destrometorfano bromidrato non è indicato per la soppressione della tosse cronica cronica o persistente (es. dovuta a fumo, enfisema, asma, ecc.),
Il destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico nel caso la tosse sia accompagnata da altri stintomi quali: febbre, rash, mal di testa, nausea e vomito.
Il medicinale non deve essere assunto in caso di tosse né quando la tosse è accompagnata da secrezione abbondante. In caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.
Durante la terapia con destrometorfano bromidrato è sconsigliabile l'uso di alcool (vedere Interazioni).
Somministrare con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio destrometorfano bromidrato nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica. nei soggetti con o che stanno assumendo farmaci antidepressivi, come i farmaci inibitori delle MAO.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Farmaci inibitori delle MAO
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci inibitori delle MAO è controindicata. Inoltre, non si deve assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato nelle 2 settimane successive alla terapia con farmaci inibitori delle MAO. L'associazione di questi farmaci, può, infatti, indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica caratterizzata dai seguenti sintomi: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.
Linezolid e sibutramina
Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica anche a seguito della somministrazione concomitante del destrometorfano bromidrato con linezolid o con sibutramina.
Farmaci inibitori del sistema nervoso centrale
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, oppure con l'assunzione di alcool, può portare a effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale.
Farmaci inibitori del citocromo P4502D6
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato di farmaci che inibiscono l'attività enzimatica della citocromo P450-2D6 nel fegato, e quindi, il metabolismo del destrometorfano, può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica del destrometorfano con conseguente aumento della sua tossicità. Occorre

tenere in considerazione che tale effetto può manifestarsi anche se l'assunzione del farmaco inibitore del citocroma P450-2D6 è avvenuta di recente e non necessariamente in maniera contemporanea allo sciroppo di destrometorfano bromidrato. I principali farmaci che inibiscono il citocromo P450-2D6 sono: amiodarone, chinidina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, propafenone, tioridazina, cimetidina e ritonavir.
Farmaci secretolitici
Qualora il destrometorfano bromidrato venisse utilizzato in combinazione con farmaci secretolitici, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un grave accumulo di muco.
Succo di pompelmo
Il succo di pompelmo può aumentare l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione del destrometorfano bromidrato, con conseguente aumento della sua tossicità e diminuzione del suo effetto.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza; inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano bromidrato, anche per brevi periodi, può causare depressione respiratoria nei neonati, nei mesi successivi il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi. Poiché non è nota l'escrezione del farmaco nel latte materno e non può essere escluso un effetto di depressione respiratoria sul neonato, destrometorfano bromidrato è controindicato durante l'allattamento.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il destrometorfano bromidrato può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può indurre sonnolenza. Tale effetto si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool (vedere Interazioni).
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

Dose, Modo e Tempo di Somministrazione
Adulti e adolescenti (da 12 a 18 anni)
L'intervallo di dose generalmente consigliato varia da 10 mg (circa 14 gocce) a 20 mg (circa 28 gocce) ogni 6 ore.
La dose massima raggiungibile nelle 24 ore è di 80 mg (circa 110 gocce).
Bambini fino a 12 anni
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato.

Sovradosaggio
Sintomi
Nausea, vomito, disturbi visivi e disordini del sistema nervoso centrale come atassia, vertigini, eccitazione, aumento del tono muscolare, stati di confusione mentale, ipotensione e tachicardia.
In casi estremi, possono verificarsi ritenzione urinaria e depressione respiratoria.
Terapia
In caso di necessità ricorrere a cure mediche intensive (in particolare intubazione, ventilazione). Può essere necessario ricorrere a precauzioni per salvaguardare la perdita di calore e reintegrare i liquidi. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Se necessario, si raccomanda di effettuare la lavanda gastrica.
Non somministrare emetici ad azione centrale.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Destrometorfano bromidrato ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Destrometorfano bromidrato ***<nome ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, Destrometorfano bromidrato ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza di tutti i singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso
Sonnolenza, affaticamento, nistagmo, distonia, capogiri, stordimento mentale e linguaggio scurrile.
Sindrome serotoninergica, caratterizzata da: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Disturbi psichiatrici
Psicosi, allucinazioni.
Dipendenza psichica; il destrometorfano ha un basso rischio di abuso e dipendenza. Tuttavia, sono stati riportati casi di dipendeza psichica (non fisica) e casi di abuso a causa dell'effetto euforico determinato dalla sostanza.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni anafilattiche e anafilattoidi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Iperpiressia e ipertermia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Daibete mellito.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e riduzione dell'appetito.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni allergiche cutanee ed eruzioni cutanee.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Composizione
1 ml di soluzione contiene:
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 15 mg
(1 ml corrisponde a 20 gocce)
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Gocce orali, soluzione
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

SCIROPPO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Destrometorfano bromidrato ***< nome ditta>*** 30 mg/10 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
10 ml di sciroppo contengono
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 30 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Sciroppo

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Il destrometorfano bromidrato è indicato per il trattamento sintomatico della tosse secca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti e adolescenti (da 12 a 18 anni)
L'intervallo di dose generalmente consigliato varia da 10 mg (un cucchiaino da caffè corrispondente a circa 3 ml) a 20 mg (2 cucchiaini da caffè corrispondenti complessivamente a circa 6 ml) ogni 6 ore.
La dose massima raggiungibile nelle 24 ore è di 80 mg.
Bambini fino a 12 anni
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, difficoltà respiratorie, depressione respiratoria;
- malattie cardiovascolari, ipertensione;
- ipertiroidismo;
- diabete;
- glaucoma;
- ipertrofia prostatica;
- stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale;
- epilessia;
- gravi malattie epatiche;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO;
- primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Il trattamento con destrometorfano bromidrato non deve essere protratto oltre i 5-7 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica entro pochi giorni, il medico deve rivalutare la situazione.
Il destrometorfano bromidrato può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.
Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi destrometorfano bromidrato non è indicato per la soppressione della tosse cronica cronica o persistente (es. dovuta a fumo, enfisema, asma, ecc.),
Il destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico nel caso la tosse sia accompagnata da altri stintomi quali: febbre, rash, mal di testa, nausea e vomito.
Il medicinale non deve essere assunto in caso di tosse né quando la tosse è accompagnata da secrezione abbondante. In caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.
Durante la terapia con destrometorfano bromidrato è sconsigliabile l'uso di alcool (vedere paragrafo 4.5).
Somministrare con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio destrometorfano bromidrato nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica,

stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica. nei soggetti con o che stanno assumendo farmaci antidepressivi, come i farmaci inibitori delle MAO.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Farmaci inibitori delle MAO
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci inibitori delle MAO è controindicata. Inoltre, non si deve assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato nelle 2 settimane successive alla terapia con farmaci inibitori delle MAO. L'associazione di questi farmaci, può, infatti, indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica caratterizzata dai seguenti sintomi: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.
Linezolid e sibutramina
Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica anche a seguito della somministrazione concomitante del destrometorfano bromidrato con linezolid o con sibutramina.
Farmaci inibitori del sistema nervoso centrale
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, oppure con l'assunzione di alcool, può portare a effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale.
Farmaci inibitori del citocromo P4502D6
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato di farmaci che inibiscono l'attività enzimatica della citocromo P450-2D6 nel fegato, e quindi, il metabolismo del destrometorfano, può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica del destrometorfano con conseguente aumento della sua tossicità. Occorre tenere in considerazione che tale effetto può manifestarsi anche se l'assunzione del farmaco inibitore del citocroma P450-2D6 è avvenuta di recente e non necessariamente in maniera contemporanea allo sciroppo di destrometorfano bromidrato. I principali farmaci che inibiscono il citocromo P450-2D6 sono: amiodarone, chinidina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, propafenone, tioridazina, cimetidina e ritonavir.
Farmaci secretolitici
Qualora il destrometorfano bromidrato venisse utilizzato in combinazione con farmaci secretolitici, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un grave accumulo di muco.
Succo di pompelmo
Il succo di pompelmo può aumentare l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione del destrometorfano bromidrato, con conseguente aumento della sua tossicità e diminuzione del suo effetto.

4.6 Gravidanza e allattamento
I risultati degli studi epidemiologici su un campione limitato di popolazione non hanno indicato un aumento della frequenza delle malformazioni nei bambini che sono stati esposti a destrometorfano bromidrato durante il periodo prenatale. Tuttavia, questi studi non documentano adeguatamente il periodo e la durata del trattamento con destrometorfano bromidrato.
Gli studi di tossicità riproduttiva sugli animali non indicano per il destrometorfano bromidrato un potenziale rischio per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza; inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano bromidrato, anche per brevi periodi, può causare depressione respiratoria nei neonati, nei mesi successivi il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi. Poiché non è nota l'escrezione del farmaco nel latte materno e non può essere escluso un effetto di depressione respiratoria sul neonato, destrometorfano bromidrato è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il destrometorfano bromidrato può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può indurre sonnolenza. Tale effetto si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza di tutti i singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso
Sonnolenza, affaticamento, nistagmo, distonia, capogiri, stordimento mentale e linguaggio scurrile.
Sindrome serotoninergica, caratterizzata da: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso

autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Disturbi psichiatrici
Psicosi, allucinazioni.
Dipendenza psichica; il destrometorfano ha un basso rischio di abuso e dipendenza. Tuttavia, sono stati riportati casi di dipendeza psichica (non fisica) e casi di abuso a causa dell'effetto euforico determinato dalla sostanza.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni anafilattiche e anafilattoidi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Iperpiressia e ipertermia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Daibete mellito.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e riduzione dell'appetito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni allergiche cutanee ed eruzioni cutanee.

4.9 Sovradosaggio
Sintomi
Nausea, vomito, disturbi visivi e disordini del sistema nervoso centrale come atassia, vertigini, eccitazione, aumento del tono muscolare, stati di confusione mentale, ipotensione e tachicardia.
In casi estremi, possono verificarsi ritenzione urinaria e depressione respiratoria.
Terapia
In caso di necessità ricorrere a cure mediche intensive (in particolare intubazione, ventilazione). Può essere necessario ricorrere a precauzioni per salvaguardare la perdita di calore e reintegrare i liquidi. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano bromidrato sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Se necessario, si raccomanda di effettuare la lavanda gastrica.
Non somministrare emetici ad azione centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: sedativo della tosse, codice ATC: R05DA09
Il destrometorfano bromidrato è lo stereoisomero destrogiro del 3-metossi levorfanolo, una sostanza oppioide. Esso possiede un'azione depressiva dei centri midollari della tosse, causandone un innalzamento della soglia di comparsa. Pertanto, il destrometorfano bromidrato ha un'azione antitussiva centrale. Alle dosi consigliate non possiede le proprietà tipiche delle sostanze oppioidi, quali: analgesia, depressione respiratoria, dipendenza e tolleranza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
Il destrometorfano bromidrato, dopo somministrazione orale, è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 2 ore. La sua azione si manifesta in 0,5-1 ora dopo la somministrazione e si protrae per circa sei ore.
Distribuzione
Studi su animali hanno dimostrato che il destrometorfano bromidrato viene captato e si concentra nei tessuti corticali.
Metabolismo
Il destrometorfano bromidrato è metabolizzato nel fegato (effetto di primo passaggio). Le principali tappe metaboliche sono l'ossidazione O- e la demetilazione in N-, mediata dal CYP3A e CYP2D6, e la successiva coniugazione. Il principale metabolita attivo è il destrorfano, che presenta una modesta attività antitussiva. Altri metaboliti sono la 3-metossimorfina e la 3-idrossimorfina.
Poiché il CYP2D6 è un enzima polimorfo, il metabolismo del destrometorfano dipende dal genotipo degli individui. La frequenza del fenotipo che presenta una ridotta attività del CYP 2D6 varia tra i diversi gruppi etnici dall'1 al 10%.
Eliminazione
Il destrometorfano bromidrato viene escreto principalmente come molecola immodificata o come vari metaboliti demetilati dai reni. Meno dell'1% è eliminato con le feci

L'emivita di eliminazione plasmatica è compresa normalmente tra 1 e 2 ore. Questo periodo può estendersi fino a 45 ore se è coinvolto un metabolismo del CYP2D6 anomalo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica e subcronica

Studi di tossicità cronica e subcronica, con somministrazioni ripetute, effettuati nei cani e nei ratti non hanno evidenziato alcun effetto tossico indotto dal farmaco.

Potenziale mutageno e oncogeno

Il destrometorfano bromidrato non è stato adeguatamente studiato in relazione al suo potenziale mutageno. Il test di Ames è risultato negativo, pertanto il potenziale mutageno non può essere adeguatamente valutato. Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per determinare il potenziale oncogeno.

Tossicità riproduttiva

Sono stati condotti studi per valutare gli effetti tossici del destrometorfano bromidrato sulla capacità riproduttiva dei ratti e dei conigli. La fertilità dei ratti (maschio e femmina) non è stata alterata somministrando dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno. Embrioni di ratti e giovani animali non hanno mostrato effetti indesiderati attribuibili al farmaco. Il destrometorfano bromidrato non ha effetti embriotossici nel ratto a dosi di 50 mg/kg per peso corporeo al giorno.
Al contrario, uno studio condotto sugli embrioni di pollo ha rilevato che il destrometorfano bromidrato è risultato letale per più della metà degli embrioni esposti e che ha causato malformazioni nel 16% dei pulcini sopravvissuti. Le malformazioni principali rilevate hanno interessato la cresta neurale e il tubo neurale. Tuttavia, non è chiaro se tali risultati possano avere una rilevanza per la gravidanza umana, a causa delle numerose differenze tra la gestazione dei mammiferi e il sistema chiuso costituito da un uovo di pollo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Destrometorfano bromidrato < *nome ditta*> 30 mg/10 ml sciroppo

Categoria farmacoterapeutica

Sedativo della tosse.

Indicazioni terapeutiche
Il destrometorfano bromidrato è indicato per il trattamento sintomatico della tosse secca.

Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- asma bronchiale, BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), polmonite, difficoltà respiratorie, depressione respiratoria;
- malattie cardiovascolari, ipertensione;
- ipertiroidismo;
- diabete;
- glaucoma;
- ipertrofia prostatica;
- stenosi dell'apparato gastroenterico ed urogenitale;
- epilessia;
- gravi malattie epatiche;
- bambini di età inferiore a 12 anni;
- non usare contemporaneamente o nelle due settimane successive a farmaci antidepressivi inibitori delle MAO;
- primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere Avvertenze speciali).

Precauzioni per l'uso
Il trattamento con destrometorfano bromidrato non deve essere protratto oltre i 5-7 giorni. In mancanza di una risposta terapeutica entro pochi giorni, il medico deve rivalutare la situazione.
Il destrometorfano bromidrato può dare assuefazione. A seguito di un uso prolungato, i pazienti possono sviluppare tolleranza al medicinale, così come dipendenza mentale e fisica (vedere Effetti indesiderati). I pazienti con tendenza all'abuso o alla dipendenza devono assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato per brevi periodi e sotto stretto controllo del medico.
Una tosse cronica può essere un sintomo precoce di asma e quindi destrometorfano bromidrato non è indicato per la soppressione della tosse cronica cronica o persistente (es. dovuta a fumo, enfisema, asma, ecc.),
Il destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico nel caso la tosse sia accompagnata da altri stintomi quali: febbre, rash, mal di testa, nausea e vomito.
Il medicinale non deve essere assunto in caso di tosse né quando la tosse è accompagnata da secrezione abbondante. In caso di tosse irritante con una notevole produzione di muco, il trattamento con destrometorfano bromidrato deve essere somministrato con particolare cautela e solo su consiglio medico dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.
Durante la terapia con destrometorfano bromidrato è sconsigliabile l'uso di alcool (vedere Interazioni).
Somministrare con cautela e solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio destrometorfano bromidrato nei pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, ipertiroidismo, diabete, glaucoma, ipertrofia prostatica, stenosi dell'apparato gastroenterico e urogenitale, epilessia, alterata funzionalità epatica. nei soggetti con o che stanno assumendo farmaci antidepressivi, come i farmaci inibitori delle MAO.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
<u>Farmaci inibitori delle MAO</u>
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci inibitori delle MAO è controindicata. Inoltre, non si deve assumere lo sciroppo di destrometorfano bromidrato nelle 2 settimane successive alla terapia con farmaci inibitori delle MAO. L'associazione di questi farmaci, può, infatti, indurre lo sviluppo di una sindrome serotoninergica caratterizzata dai seguenti sintomi: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.
<u>Linezolid e sibutramina</u>
Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica anche a seguito della somministrazione concomitante del destrometorfano bromidrato con linezolid o con sibutramina.
<u>Farmaci inibitori del sistema nervoso centrale</u>
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato con farmaci con un effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale quali ipnotici, sedativi o ansiolitici, oppure con l'assunzione di alcool, può portare a effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale.
<u>Farmaci inibitori del citocromo P4502D6</u>
La somministrazione concomitante di destrometorfano bromidrato di farmaci che inibiscono l'attività enzimatica della citocromo P450-2D6 nel fegato, e quindi, il metabolismo del destrometorfano, può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica del destrometorfano con conseguente aumento della sua tossicità. Occorre

tenere in considerazione che tale effetto può manifestarsi anche se l'assunzione del farmaco inibitore del citocroma P450-2D6 è avvenuta di recente e non necessariamente in maniera contemporanea allo sciroppo di destrometorfano bromidrato. I principali farmaci che inibiscono il citocromo P450-2D6 sono: amiodarone, chinidina, fluoxetina, aloperidolo, paroxetina, propafenone, tioridazina, cimetidina e ritonavir.
Farmaci secretolitici
Qualora il destrometorfano bromidrato venisse utilizzato in combinazione con farmaci secretolitici, la riduzione del riflesso della tosse può portare ad un grave accumulo di muco.
Succo di pompelmo
Il succo di pompelmo può aumentare l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione del destrometorfano bromidrato, con conseguente aumento della sua tossicità e diminuzione del suo effetto.

Avvertenze speciali
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato durante i primi tre mesi di gravidanza; inoltre, poiché la somministrazione di alte dosi di destrometorfano bromidrato, anche per brevi periodi, può causare depressione respiratoria nei neonati, nei mesi successivi il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi. Poiché non è nota l'escrezione del farmaco nel latte materno e non può essere escluso un effetto di depressione respiratoria sul neonato, destrometorfano bromidrato è controindicato durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il destrometorfano bromidrato può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto può indurre sonnolenza. Tale effetto si accentua in caso di assunzione contemporanea di alcool (vedere Interazioni).
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: **<da completare a cura del titolare di AIC>**

Dose, modo e tempo di somministrazione
Adulti e adolescenti (da 12 a 18 anni)
L'intervallo di dose generalmente consigliato varia da 10 mg (un cucchiaino da caffè corrispondente a circa 3 ml) a 20 mg (2 cucchiaini da caffè corrispondenti complessivamente a circa 6 ml) ogni 6 ore.
La dose massima raggiungibile nelle 24 ore è di 80 mg.
Bambini fino a 12 anni
Destrometorfano bromidrato non deve essere usato.

Sovradosaggio
Sintomi
Nausea, vomito, disturbi visivi e disordini del sistema nervoso centrale come atassia, vertigini, eccitazione, aumento del tono muscolare, stati di confusione mentale, ipotensione e tachicardia.
In casi estremi, possono verificarsi ritenzione urinaria e depressione respiratoria.
Terapia
In caso di necessità ricorrere a cure mediche intensive (in particolare intubazione, ventilazione). Può essere necessario ricorrere a precauzioni per salvaguardare la perdita di calore e reintegrare i liquidi. La somministrazione per via endovenosa di naloxone può antagonizzare gli effetti del destrometorfano sul sistema nervoso centrale, in particolare la depressione respiratoria.
Se necessario, si raccomanda di effettuare la lavanda gastrica.
Non somministrare emetici ad azione centrale.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Destrometorfano bromidrato ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Destrometorfano bromidrato ***<nome ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, Destrometorfano bromidrato ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del destrometorfano bromidrato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza di tutti i singoli effetti elencati.

Patologie del sistema nervoso
Sonnolenza, affaticamento, nistagmo, distonia, capogiri, stordimento mentale e linguaggio scurrile.
Sindrome serotoninergica, caratterizzata da: nausea, ipotensione, iperattività neuromuscolare (tremore, spasmo clonico, mioclono, aumento della risposta riflessa e rigidità di origine piramidale), iperattività del sistema nervoso

autonomo (diaforesi, febbre, tachicardia, tachipnea, midriasi) e stato mentale alterato (agitazione, eccitazione, confusione), fino ad arrivare all'arresto cardiaco e alla morte.

Disturbi psichiatrici
Psicosi, allucinazioni.
Dipendenza psichica; il destrometorfano ha un basso rischio di abuso e dipendenza. Tuttavia, sono stati riportati casi di dipendeza psichica (non fisica) e casi di abuso a causa dell'effetto euforico determinato dalla sostanza.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni anafilattiche e anafilattoidi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Iperpiressia e ipertermia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Daibete mellito.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e riduzione dell'appetito.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni allergiche cutanee ed eruzioni cutanee.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

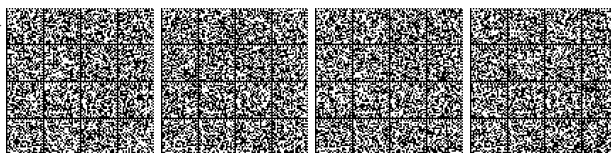
Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Composizione
10 ml di sciroppo contengono
Principio attivo: destrometorfano bromidrato 30 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Sciroppo
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

ESERINA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Eserina ***<nome ditta>*** 1 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una fiala contiene:
Principio attivo: Eserina salicilato 1 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1. Indicazioni terapeutiche
Trattamento della sindrome anticolinergica centrale da atropina e atropino-simili.

4.2. Posologia e modo di somministrazione
Eserina può essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare. La dose iniziale di 0,5-1,2 mg può essere seguita da una seconda dose qualora non si osservi alcuna risposta entro 30 minuti. La velocità di somministrazione endovenosa non dovrebbe essere superiore a 1 mg/min.
La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Non usare la soluzione se leggermente opalescente.
Usare per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

4.3. Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Infiammazione attiva dell'iris o del corpo ciliare.
Distacco di retina.
Stato vagotonico.
Asma.
Gangrena.
Diabete.
Gravi cardiopatie.
Ostruzione meccanica dell'intestino o del tratto urogenitale.
Morbo di Parkinson.
Durante l'anestesia con un bloccante neuromuscolare depolarizzante (es. succinilcolina).

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego
L'atropina solfato (come soluzione iniettabile) deve essere disponibile come antidoto in caso di effetti tossici da eserina.
Il medicinale contiene sodio metabisolfito che raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.
Il medicinale contiene acido benzoico che può aumentare il rischio di itterizia nei neonati.
Il medicinale contiene una piccola quantità di alcol etilico (etanolo), inferiore a 100 mg/dose. Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcol etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.
Nel caso in cui la sindrome anticolinergica centrale sia dovuta a un'overdose da antidepressivi triciclici, occorre valutare attentamente se l'eserina rappresenti l'unica opzione terapeutica in quanto sono riportati alcuni casi di arresto cardiaco per evoluzione clinica di una iniziale bradicardia

4.5. Interazioni
L'eserina prolunga gli effetti dei bloccanti neuromuscolari depolarizzanti (es. succinilcolina) da 5 a 45 minuti; può potenziare l'azione di farmaci colinergici ed antagonizzare l'azione di farmaci anticolinergici.

4.6. Gravidanza ed allattamento
Poiché non sono noti gli effetti sullo sviluppo del feto della eserina, il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Non sono disponibili dati relativi all'uso di eserina durante l'allattamento e non si conoscono gli effetti dell'esposizione al farmaco sui bambini in allattamento. Pertanto, il medicinale non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa della possibile insorgenza di offuscamento della vista, il medicinale può compromettere la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Patologie cardiache: bradicardia, aumento della pressione arteriosa (soprattutto in pazienti affetti da morbo di Parkinson) e della frequenza cardiaca, asistolia, contrazioni ventricolari premature, bigeminismo, fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: diaforesi (sudorazione eccessiva).

Patologie endocrine: incremento dei livelli dell'ormone della crescita, intensificazione della risposta all'ormone rilasciante l'ormone della crescita (Growth Hormone-Releasing Hormone – GHRH), aumento dei livelli sierici della prolattina, beta-endorfina, ormone adenocorticotropo (ACTH), cortisolo e livelli di epinefrina.

Patologie gastrointestinali: diarrea, incontinenza fecale, ipersalivazione, iperperistalsi con crampi addominali, nausea e vomito.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: debolezza muscolare e fascicolazione.

Patologie dell'occhio: midriasi, irritazione oculare, lacrimazione, emicrania e miopia con visione confusa, cisti dell'iride e distacco della retina.

Patologie del sistema nervoso: depressione, irrequietezza, ansia, fatica, allucinazioni e disforia, convulsioni (soprattutto in caso di iniezione rapida).

Patologie renali ed urinarie: incontinenza urinaria acuta.

Patologie respiratorie: broncospasmo ed aumento delle secrezioni tracheobronchiali. In alcuni casi, anche se estremamente rari, possono verificarsi paralisi della muscolatura respiratoria o edema polmonare

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Gli effetti dell'intossicazione acuta da eserina dipendono dall'eccessiva stimolazione colinergica. Si possono verificare crisi colinergiche caratterizzate da bradicardia, scialorrea, minzione, defecazione e paralisi respiratoria. Sono state descritte anche aritmie ventricolari.

Trattamento

In caso di tossicità sistemica, si raccomanda il ricorso ad una terapia sintomatica e di supporto. L'antidoto usato è l'atropina.

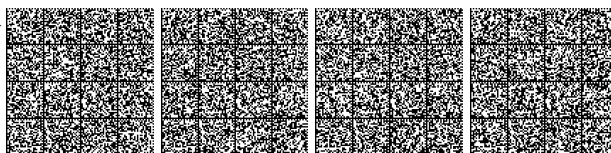
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: parasimpaticomimetico. codice ATC: N07AA49.

L'eserina è un'amina terziaria dotata di azione colinergica per inibizione della acetilcolinesterasi. Il farmaco si lega al sito anionico dell'enzima e, essendo meno soggetta dell'acetilcolina ad idrolisi, vi rimane legata più a lungo. Inoltre, l'eserina aumenta la liberazione di acetilcolina e sembra avere un effetto colinergico diretto sui recettori colinergici. A livello oculare, l'eserina causa miosi e offuscamento della vista. Il blocco dell'accomodamento è meno duraturo dell'effetto miotico. In seguito ad un aumentato drenaggio dell'umor acqueo si ha un abbassamento della pressione endooculare. A livello del tratto gastrointestinale, la eserina causa contrazione della muscolatura intestinale ed aumento della secrezione gastrica acida con conseguente aumento della velocità di svuotamento gastrico e di transito intestinale. A livello della giunzione neuromuscolare, l'eserina causa contrazione della muscolatura scheletrica. Essa antagonizza gli effetti dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti (alcaloidi del curaro come ad es. alcuronio, e composti ammonici quaternari come ad es. pancuronio, vecuronio, atracurio) di tipo competitivo. Dosi elevate di eserina possono causare depolarizzazione postsinaptica nella giunzione neuromuscolare e, perfino, blocco della trasmissione neuromuscolare. A livello cardiovascolare, gli effetti della eserina dipendono dalla stimolazione gangliare e postgangliare dell'acetilcolina. Generalmente si osserva bradicardia, diminuzione della gittata sistolica e, a dosaggi elevati, caduta della pressione arteriosa. A livello ghiandolare può causare salivazione, lacrimazione, sudorazione, aumentata produzione delle secrezioni bronchiali e, raramente, contrazione della muscolatura liscia bronchiale. Al contrario della neostigmina, l'eserina attraversa la membrana ematoencefalica e può quindi presentare effetti centrali.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'eserina viene assorbita rapidamente dai tessuti sottocutanei. Il farmaco viene distrutto in gran parte nell'organismo, principalmente per scissione idrolitica da parte delle colinesterasi. L'emivita plasmatica media è di 20 minuti. L'eserina attraversa la barriera ematoencefalica e penetra facilmente nel SNC.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2. Incompatibilità

L' esperina viene degradata dagli alcali.

6.3. Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

<da completare a cura del titolare AIC>

6.5. Natura e capacità del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura del titolare AIC>

La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Non usare la soluzione se leggermente opalescente.

Serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Eserina <*nome* ditta> 1 mg/ml soluzione iniettabile

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Parasimpaticomimetico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento della sindrome anticolinergica centrale da atropina e atropino-simili.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Infiammazione attiva dell'iris o del corpo ciliare,

Distacco di retina

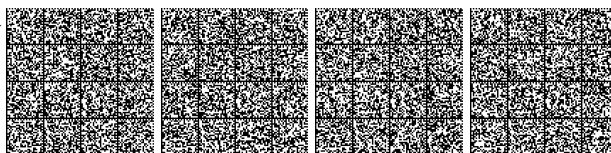
Stato vagotonico,
Asma,
Gangrena,
Diabete,
Gravi cardiopatie,
Ostruzione meccanica dell'intestino o del tratto urogenitale,
Morbo di Parkinson,
Durante l'anestesia con un bloccante neuromuscolare depolarizzante (es. succinilcolina).

PRECAUZIONI PER L'USO
L'atropina solfato (come soluzione iniettabile) deve essere disponibile come antidoto in caso di effetti tossici da eserina.
Nel caso in cui la sindrome anticolinergica centrale sia dovuta a un'overdose da antidepressivi triciclici, occorre valutare attentamente se l'eserina rappresenti l'unica opzione terapeutica in quanto sono riportati alcuni casi di arresto cardiaco per evoluzione clinica di una iniziale bradicardia

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
L'eserina prolunga gli effetti dei bloccanti neuromuscolari depolarizzanti (es. succinilcolina) da 5 a 45 minuti; può potenziare l'azione di farmaci colinergici ed antagonizzare l'azione di farmaci anticolinergici.

AVVERTENZE SPECIALI
Il medicinale contiene sodio metabisolfito che raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.
Il medicinale contiene acido benzoico che può aumentare il rischio di itterizia nei neonati.
Il medicinale contiene una piccola quantità di alcol etilico (etanolo), inferiore a 100 mg/dose. Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcol etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.
Gravidanza ed allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.
Poiché non sono noti gli effetti sullo sviluppo del feto della eserina, il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.
Non sono disponibili dati relativi all'uso di eserina durante l'allattamento e non si conoscono gli effetti dell'esposizione al farmaco sui bambini in allattamento. Pertanto, il medicinale non deve essere usato durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità.
Effetti sulla capacità di guidare autoveicoli o di utillizzare macchinari
A causa della possibile insorgenza di offuscamento della vista, il medicinale può compromettere la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
L' eserina può essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare. La dose iniziale di 0,5-1,2 mg può essere seguita da una seconda dose qualora non si osservi alcuna risposta entro 30 minuti. La velocità di somministrazione endovenosa non dovrebbe essere superiore a 1 mg/min.
La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Non usare la soluzione se leggermente opalescente.
Serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.
L'eserina viene degradata dagli alcali.
Non disperdere nell'ambiente. Il contenitore vuoto del farmaco è da considerare rifiuto sanitario assimilato a rifiuto urbano purché privo di tracce visibili di sangue o altri liquidi biologici, residui di sostanze pericolose dal punto di vista chimico, biologico e fisico, e non proveniente da reparti d'isolamento infettivo. Solamente in queste condizioni, il contenitore può essere destinato direttamente al recupero. In caso di contaminazione biologica, il contenitore deve essere considerato rifiuto sanitario a rischio infettivo.
E' da considerare invece rifiuto sanitario che richiede particolari modalità di smaltimento il farmaco scaduto o inutilizzabile, il contenitore del farmaco contenente ancora abbondanti tracce del prodotto.

SOVRADOSAGGIO
Sintomi
Gli effetti dell'intossicazione acuta da eserina dipendono dall'eccessiva stimolazione colinergica. Si possono verificare crisi colinergiche caratterizzate da bradicardia, scialorrea, minzione, defecazione e paralisi respiratoria. Sono state descritte anche aritmie ventricolari.
Trattamento
In caso di tossicità sistemica, si raccomanda il ricorso ad una terapia sintomatica e di supporto. L'antidoto usato è l'atropina.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di eserina ***< nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di eserina ***< nome ditta>***, rivolgersi al medico o al farmacista.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, eserina **< nome ditta>** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:
Patologie cardiache: bradicardia, aumento della pressione arteriosa (soprattutto in pazienti affetti da morbo di Parkinson) e della frequenza cardiaca, asistolia, contrazioni ventricolari premature, bigeminismo, fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: diaforesi (sudorazione eccessiva).
Patologie endocrine: incremento dei livelli dell'ormone della crescita, intensificazione della risposta all'ormone rilasciante l'ormone della crescita (Growth Hormone-Releasing Hormone – GHRH), aumento dei livelli sierici della prolattina, beta-endorfina, ormone adenocorticotropo (ACTH), cortisolo e livelli di epinefrina.
Patologie gastrointestinali: diarrea, incontinenza fecale, ipersalivazione, iperperistalsi con crampi addominali, nausea e vomito.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: debolezza muscolare e fascicolazione.
Patologie dell'occhio: midriasi, irritazione oculare, lacrimazione, emicrania e miopia con visione confusa, cisti dell'iride e distacco della retina.
Patologie del sistema nervoso: depressione, irrequietezza, ansia, fatica, allucinazioni e disforia, convulsioni (soprattutto in caso di iniezione rapida).
Patologie renali ed urinarie: incontinenza urinaria acuta.
Patologie respiratorie: broncospasmo ed aumento delle secrezioni tracheobronchiali. In alcuni casi, anche se estremamente rari, possono verificarsi paralisi della muscolatura respiratoria o edema polmonare

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

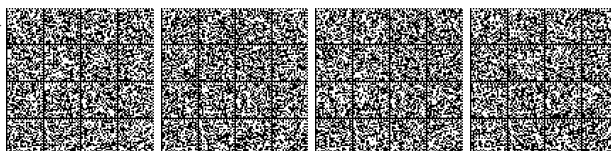
Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

COMPOSIZIONE
Una fiala contiene:
Principio attivo: Eserina salicilato 1 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Soluzione iniettabile
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

LITIO CARBONATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
LITIO CARBONATO **<*nome ditta*>** 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa contiene:
principio attivo: litio carbonato 300 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Profilassi e trattamento degli stati di eccitazione nelle forme maniacali e ipomaniacali e degli stati di depressione o psicosi depressive croniche delle psicosi maniaco-depressive.
Cefalea a grappolo solo in soggetti che non rispondano ad altra terapia, a causa del basso indice terapeutico del litio carbonato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Il dosaggio deve essere definito su base individuale in relazione alla litiemia, alla tolleranza del paziente e alla risposta clinica individuale.
Adulti e adolescenti: 300 mg da 2 a 6 volte al giorno, somministrati ad intervalli regolari.
Le dosi massime vanno impiegate nella terapia di attacco delle forme gravi, le minime nella terapia di mantenimento profilattico.
E' sempre necessario iniziare la terapia con basse dosi di farmaco e titolare la dose in base alla misurazione della litiemia.
Se la terapia con sali di litio viene utilizzata nel range di età 12-18 anni oltre le usuali cautele e raccomandazione, la durata dovrebbe essere relativamente breve e continuata solo in presenza di inequivocabili segni di risposta clinica al farmaco.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
I sali di litio sono controindicati in :
- patologie cardiache,
- insufficienza renale,
- grave stato di debilitazione,
- aumentata deplezione di sodio,
- trattata mento concomitante con diuretici.
- gravidanza accertata o presunta e nell'allattamento (vedere par. 4.6).

La sicurezza e l'efficacia dei sali di litio nei bambini sotto i 12 anni non è stata ancora stabilita, pertanto l'uso in tali pazienti non è consigliato, salvo diverso parere dello specialista.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
I sali di litio hanno un basso indice terapeutico (rapporto terapeutico/tossico ristretto) e quindi non dovrebbero essere prescritti se non è possibile controllarne la concentrazione ematica.
E' sempre necessario iniziare la terapia con basse dosi di farmaco e titolare la dose in base alla misurazione della litiemia.
All'inizio della terapia è consigliabile effettuare la prima determinazione della litiemia al raggiungimento dello stato stazionario, cioè dopo 4-8 giorni l'inizio della terapia stessa, su di un campione ematico prelevato a distanza di 10-12 ore dall'ultima somministrazione.
Ripetere poi la misurazione della litiemia ogni settimana finché la posologia non resti costante per altre quattro settimane, e poi ogni tre mesi.
Aggiustamenti della dose devono essere effettuati per mantenere la litiemia nell'intervallo 0,4-1 mEq/litro.
Per il trattamento della mania acuta sono di solito necessarie concentrazioni plasmatiche comprese tra 0,8 e 1 mEq/litro.
La prevenzione delle ricorrenze è generalmente realizzata con concentrazioni plasmatiche comprese tra 0,6 e 0,75 mEq/litro, ma alcuni pazienti sono controllati anche da concentrazioni più basse pari a 0,4-0,6 mEq/litro.
E' necessario monitorare la litiemia e lo stato clinico del paziente dopo ogni incremento di dose ed effettuare controlli costanti durante tutta la durata della terapia ed in particolare in caso di malattie intercorrenti (incluse le

infezioni del tratto urinario), alternanza di fasi maniacali e depressive, introduzione di nuovi farmaci, e cambiamenti nella dieta con modifiche nell'assunzione di sali e liquidi.
La biodisponibilità varia molto nelle diverse preparazioni: sostituire una preparazione con un'altra richiede le stesse precauzioni dell'inizio del trattamento attenti monitoraggi della litiemia, conseguenti aggiustamenti della dose e la valutazione dello stato clinico del paziente da parte del medico.
Prima di iniziare la terapia con sali di litio è consigliabile valutare la funzionalità cardiaca, renale e tiroidea. Tali prove dovranno essere ripetute periodicamente in corso di terapia.
Preesistenti lievi disturbi della tiroide non costituiscono necessariamente una controindicazione al trattamento con litio; ove esista ipotiroidismo la funzionalità tiroidea va controllata sia durante la fase di attacco sia durante il mantenimento. In caso di manifestazione di ipotiroidismo in corso di terapia, è opportuno effettuare un' idonea terapia sostitutiva con ormoni tiroidei.
La funzionalità renale e tiroidea dovrebbero essere controllate ogni 6-12 mesi in regimi stabili (salvo diversa prescrizione medica).
Durante la terapia con litio, i pazienti devono essere sottoposti a regolare monitoraggio con controllo della crasi ematica;
La terapia con litio deve essere utilizzata con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari o con una storia famigliare di prolungamento dell'intervallo QT.
La terapia con litio non deve essere iniziata in pazienti con insufficienza renale (vedere par. 4.3).
Durante la terapia con sali di litio, graduali o improvvise variazioni della funzione renale, anche se entro limiti normali, indicano la necessità di rivedere il trattamento.
La terapia con sali di litio non è consigliata in pazienti con morbo di Addison o altre condizioni associate a deplezione di sodio e in pazienti gravemente debilitati o disidratati,
La tossicità del litio è aumentata dalla deplezione di sodio.
Una diminuzione della tollerabilità al litio può essere causata da una disidratazione corporea (profusa sudorazione, diarrea, vomito); in questi casi i pazienti devono essere avvertiti di aumentare la somministrazione di sali e liquidi e di avvisare il medico. Nel caso in cui ai disturbi suddetti si accompagni un'infezione con temperatura elevata è consigliabile una temporanea riduzione della dose o interruzione del trattamento sempre sotto stretto controllo medico.
Una ridotta escrezione renale del litio è stata osservata in pazienti con fibrosi cistica. Particolari cautele nell'individuazione della dose di litio devono essere adottate nei pazienti con miastenia grave per evitare esacerbazioni della patologia.
Data la potenziale teratogenicità del litio, è consigliato nelle donne fertili di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare la terapia (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).
I pazienti dimessi da strutture sanitarie e i loro familiari devono essere informati della necessità, che se si presentassero i seguenti sintomi che rappresentano indicatori precoci di tossicità del farmaco: diarrea, nausea, vomito, dolori addominali, sonnolenza, perdita della coordinazione muscolare, sedazione, tremori fini, debolezza muscolare, sensazione di freddo, devono consultare immediatamente il medico e sospendere la terapia.
E' compito dello specialista informare il medico di base del trattamento al quale il paziente è sottoposto.
Sospendere l'assunzione di litio almeno una settimana prima di iniziare una terapia elettroconvulsiva (ECT) e riprendere il trattamento con il litio alcuni giorni dopo il completamento della stessa.
Inoltre, la terapia con litio dovrebbe essere sospesa 24 ore prima di interventi chirurgici maggiori, in quanto la ridotta clearance renale associata all'anestesia può portare ad accumulo di litio. La terapia con litio deve essere ristabilita il più velocemente possibile dopo l'intervento.
Anche se non ci sono prove chiare di sintomi da astinenza o psicosi da rimbalzo, l'interruzione brusca del litio aumenta il rischio di ricaduta. Se il trattamento deve essere sospeso, la dose dovrebbe essere ridotta gradualmente nell'arco di qualche settimana sotto stretto controllo medico; i pazienti dovrebbero essere messi in guardia sulla possibilità di ricaduta in caso di interruzione brusca.
Il litio può prolungare l'effetto dei bloccanti neuromuscolari. Pertanto questi farmaci dovranno essere sempre somministrati con precauzione ai pazienti ai quali è somministrato il litio (vedere paragrafo 4.5).
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni
• Antipsicotici
L'associazione con clozapina, aloperidolo o fenotiazine provoca un aumento del rischio di effetti avversi extrapiramidali e possibile neurotossicità (associazione da evitare).
L'associazione con sulpiride provoca un aumento del rischio di effetti avversi extrapiramidali (associazione da evitare).
L'associazione con sertindolo e tioridazina provoca un aumento del rischio di aritmie ventricolari.
L'associazione con aloperidolo può provocare una sindrome encefalopatia; un tale evento (caratterizzato da debolezza, letargia, febbre, tremori, convulsioni, confusione, sintomi extrapiramidali, leucocitosi), seguito da un irreversibile danno cerebrale, si è verificato in alcuni pazienti trattati con litio contemporaneamente ad aloperidolo. Benché non sia stata sicuramente stabilita una relazione causale tra questi eventi e la concomitante somministrazione di litio e aloperidolo, i pazienti sottoposti a questa terapia combinata devono essere

attentamente controllati onde svelare prontamente i primi segni di neurotossicità che impongono la sospensione immediata del trattamento. Esiste la possibilità di simili reazioni con altri medicinali antipsicotici.
L'associazione con antipsicotici può mascherare i sintomi di tossicità del litio, in quanto essi possono prevenire l'insorgenza della nausea, la quale rappresenta uno dei primi sintomi dell'intossicazione da litio.

• **Antidepressivi**
L'associazione con venlafaxina può provocare un aumento degli effetti serotoninergici del litio
L'associazione con inibitori selettivi della ricaptazione della serorotonina può provocare un aumento del rischio di effetti sul sistema nervoso centrale.
L'associazione con antidepressivi triciclici può provocare un aumento del rischio di tossicità da litio.
Inoltre, sintomi quali diarrea, confusione, tremori e agitazione sono stati osservati durante la terapia combinata litio e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

• **Metildopa**
L'associazione con metildopa può determinare un aumento della tossicità del litio (neurotossicità), anche in presenza di valori di litiemia compresi nell'intervallo terapeutico.

• **Antiepilettici**
Fenomeni di neurotossicità sono stati osservati in seguito alla somministrazione combinata di litio con antiepilettici (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina).

• **Alcool**
L'assunzione concomitante di alcool può causare un aumento del picco plasmatico del litio.

• **ACE inibitori**
L'associazione con ACE inibitori può provocare una riduzione dell'eliminazione di litio, con conseguente aumento della litiemia.

• **Antiaritmici**
L'uso concomitante di amiodarone può provocare insorgenza di aritmie ventricolari (associazione sconsigliata).

• **Antagonisti del recettore dell'angiotensina II**
L'associazione con antagonisti del recettore dell'angiotensina II può provocare una riduzione dell'eliminazione di litio, con conseguente aumento della litiemia.
• **Calcioantagonisti**
L'uso concomitante di calcio-antagonisti (in particolare verapamil e diltiazem) può determinare neurotossicità, senza aumento della concentrazione plasmatica di litio, con sintomi quali atassia, tremori, nausea, vomito, diarrea e tinnito.

• **Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)**
Farmaci antinfiammatori non steroidei (diclofenac, ibuprofene, indometacina, acido menefamico, naproxene, ketorolac , piroxicam ed inibitori selettivi della COX2) riducono la clearance del litio, producendo un aumento della litiemia con conseguente aumento del rischio di tossicità (associazione da evitare).
Durante l'assunzione concomitante di nimesulide, la litiemia deve essere attentamente monitorata.

• **Farmaci Antinfiammatori Steroidei (Corticosteroidi)**:
L'assunzione concomitante di corticosteroidi provoca ritenzione idrosalina, con conseguente aumento della litiemia.

• **Diuretici**
L'assunzione concomitante di diuretici dell'ansa e di tiazidici provoca una riduzione dell'eliminazione di litio con aumento della litiemia e rischio di tossicità.
L'associazione con diuretici osmotici, acetazolamide, amiloride e triamterene (significativo in particolare con amiloride e triamterene) può provocare un aumento dell'escrezione di litio.
In particolare, la somministrazione di un diuretico tiazidico a pazienti stabilizzati in terapia con litio determina dopo 3-5 giorni un aumento della litiemia.
Minori variazioni della litiemia sono state osservate con i diuretici dell'ansa (furosemide, bumetanide ed acido etacrinico), ciò nonostante, i pazienti in terapia con tale associazione devono essere attentamente controllati.
Evidenze scientifiche suggeriscono che se un paziente in trattamento con litio deve iniziare una terapia con diuretici, la dose di litio dovrebbe essere ridotta dal 25 al 50% e la litiemia misurata due volte a settimana.
L'indapamide ed il litio non devono essere usati in concomitanza per una possibile tossicità del litio conseguente ad una ridotta clearance renale.
I diuretici risparmiatori di potassio non aumentano la litiemia.

• **Metoclopramide**
L'associazione con metoclopramide provoca un aumento del rischio di effetti extrapiramidali.

• **Metronidazolo**:
L'associazione con metronidazolo provoca un aumento della litiemia

• **Aminofillina e Mannitolo**:
L'associazione con aminofillina e mannitolo comporta una diminuzione della litiemia.

Riduzione della concentrazione plasmatica e aumento dell'escrezione urinaria di litio sono state osservate in seguito alla terapia combinata con clorpromazina, acetazolamide, xantine, urea e agenti alcalinizzanti come il sodio bicarbonato.
Aumenti significativi del consumo di caffè possono portare a diminuzioni nella concentrazione plasmatica del litio.
Il litio può prolungare l'effetto dei bloccanti neuromuscolari. Pertanto questi farmaci dovranno essere somministrati con precauzione ai pazienti in terapia con litio.

4.6 Gravidanza e allattamento
Il litio può causare danni al feto; il litio è escreto nel latte materno.
Pertanto, il medicinale è controindicato in caso di gravidanza, accertata o presunta, e durante l'allattamento.
Le donne in età fertile devono effettuare un test di gravidanza prima di iniziare la terapia con sali di litio.
Le donne in età fertile che siano già in terapia con sali di litio e vogliano predisporre una gravidanza devono interrompere la terapia scalando gradualmente la dose, sotto stretto controllo medico, per evitare la comparsa di ricadute (vedere paragrafo 4.4)
Dopo pochi giorni dal parto è consigliabile, sempre sotto stretto controllo medico, riprendere la terapia a basse dosi per l'aumento del rischio di episodi maniacali e di ricadute nel periodo *post partum*, evitando accuratamente l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il litio può alterare la capacità mentale o fisica.
LITIO CARBONATO <*nome ditta*> compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Avvertire i pazienti che conducono attività che richiedono prontezza di riflessi.

4.8 Effetti indesiderati
L'insorgenza e la severità degli effetti indesiderati sono generalmente correlati ai livelli plasmatici, alla velocità con la quale si raggiunge il picco plasmatico e al diverso grado di sensibilità al litio del singolo paziente. Generalmente sono tanto più gravi quanto più alta è la concentrazione plasmatica del farmaco.
La litiemia deve essere, dunque, monitorata regolarmente durante la terapia per controllare che non si raggiungano livelli plasmatici associati ad un aumento della tossicità.
Tuttavia alcuni pazienti possono avere livelli di litiemia considerati tossici e non presentare alcun segno di tossicità; altri, al contrario, possono sviluppare tossicità alle concentrazioni terapeutiche.
Generalmente, effetti indesiderati si manifestano con maggiore frequenza quando si raggiungono livelli plasmatici superiori a 1,5 mEq/litro, ma possono verificarsi anche per concentrazioni di 1 mEq/litro, in particolare negli anziani. Per questi motivi, sebbene le concentrazioni plasmatiche ritenute ragionevolmente sicure rientrino nell'intervallo: 0,4-1,25 mEq/litro, è preferibile mantenere la litiemia all'interno dell'intervallo 0,4-1 mEq/litro.
Leggeri tremori alle mani, poliuria e una sete moderata possono presentarsi all'inizio della terapia della fase maniacale acuta e un malessere generale può manifestarsi durante i primi giorni di somministrazione. Tali effetti indesiderati generalmente scompaiono con la prosecuzione del trattamento o con una temporanea riduzione della dose del farmaco. Se persistono è necessario interrompere il trattamento.
Durante le ventiquattro ore successive alla prima somministrazione di litio, si può avere un aumento dell'escrezione urinaria di sodio, potassio e di mineralcorticoidi. Successivamente, l'escrezione di potassio si normalizza e si può aver ritenzione di sodio, per aumentata secrezione di aldosterone, con la comparsa di edema pretibiale. Anche questi effetti indesiderati scompaiono normalmente in pochi giorni. Tuttavia, la terapia con litio può determinare una progressiva diminuzione della capacita del rene di concentrare l'urina con possibile insorgenza di diabete insipido di origine nefrogena.
Diarrea, nausea, vomito, dolori addominali, sonnolenza, debolezza muscolare, incoordinazione motoria, sedazione, secchezza fauci della bocca, sensazione di freddo, rallentamento della parola e nistagmo sono i primi segni di intossicazione da litio e possono verificarsi a livelli plasmatici inferiori a 2 mEq/litro. A più alti livelli di litiemia, i sintomi possono progredire rapidamente. Si possono manifestare iperriflessia, atassia, vertigini, tinnito, annebbiamento della vista ed intensa poliuria. Livelli plasmatici di litio superiori a 3 mEq/litro possono produrre un complesso quadro clinico, coinvolgendo vari organi e apparati fino ad esitare in convulsioni generalizzate, insufficienza circolatoria acuta, stupore, coma e morte.
In corso di terapia sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Patologie del sistema nervoso: assenze, attacchi epilettici, difficoltà della parola, stordimento, vertigini, incontinenza delle urine e delle feci, sonnolenza, stanchezza, letargia, ritardi psicomotori, confusione, irrequietezza, stupore, coma, tremori, iperirritabilità muscolare (contrazioni, movimenti clonici delle gambe), atassia, movimenti coreoatotici, ipereccitabilità dei riflessi tendinei profondi, secchezza delle fauci.

Patologie cardiache: aritmie cardiache, ipotensione, collasso della circolazione periferica, scompenso circolatorio (raramente). Sono stati osservati: casi di prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari (come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco); casi di morte improvvisa

Patologie renali e urinarie: albuminuria, oliguria, poliuria, glicosuria. Cambiamenti morfologici con fibrosi glomerulari ed interstiziali e atrofia dei nefroni, sono stati riscontrati in corso di terapia prolungata di Litio. Tuttavia uguali manifestazioni si sono verificate anche in pazienti maniaco-depressivi mai trattati con sali di litio.

Patologie endocrine: anormalità tiroidee: gozzo tiroideo e/o ipotiroidismo (incluso mixedema). Sono stati riscontrati rari casi di ipertiroidismo.

Patologie gastrointestinali: anoressia, nausea, vomito e diarrea.

Patologie del sistema emolinfopoietico: in letteratura è stato riscontrato un caso di marcata leucopenia (senza apprezzabili modificazioni dei valori di eritrociti e piastrine) associato con un aumento acuto della litemia. Inoltre in caso di terapie a lungo termine con litio sono state descritte alterazioni ematologiche.

Patologie dell'occhio: scotomi transitori, disturbi della vista,

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: inaridimento ed assottigliamento dei capelli, alopecia, anestesia cutanea, follicolite cronica, esacerbazione della psoriasi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: disidratazione, perdita di peso,.

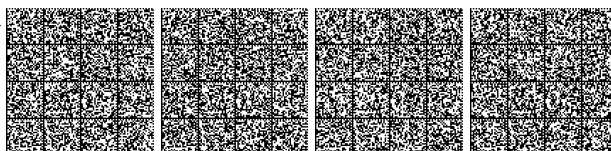
Esami diagnostici: variazioni dell'ECG e dell'EEG.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sospetto o presunto sovradosaggio procedere con urgenza alla determinazione dei livelli plasmatici di litio.
La maggior parte dei casi di intossicazione da litio si verifica come complicazione di una terapia a lungo termine ed è causata da una escrezione ridotta del farmaco dovuta a una serie di fattori che includono disidratazione, deterioramento della funzionalità renale, infezioni e assunzione contemporanea di diuretici o FANS (o altri farmaci – vedere paragrafo 4.5).
Le manifestazioni cliniche precoci sono aspecifiche e possono includere apatia e irrequietezza confondibili con modificazioni dello stato mentale derivanti dalla patologia depressiva del paziente.
In caso di intossicazione grave, i principali segni sono cardiaci, con alterazioni dell'ECG, e neurologici: vertigini, turbe della vigilanza, iperreflessie, coma vigile. La comparsa di questi sintomi impone l'arresto immediato del trattamento, il controllo urgente della litiemia, l'aumento dell'escrezione del litio mediante incremento dell'alcalinità delle urine, la diuresi osmotica (mannitolo) e l'aggiunta di sodio cloruro. A partire da una litiemia di 2,0 mEq/l non esitare a praticare una emodialisi o una dialisi peritoneale. Si consiglia un attento monitoraggio della conta leucocitaria in tutti i casi di sovradosaggio da Litio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria terapeutica: Antipsicotici – Litio; Codice ATC: NO5AN
Il litio è un catione monovalente che appartiene al gruppo dei metalli alcalini. Il litio possiede numerosi effetti farmacologici e, sebbene non sia perfettamente noto il meccanismo d'azione, esso possiede attività antimaniacale e antidepressiva ed è efficace nella profilassi e nella terapia della cefalea a grappolo. I meccanismi d'azione del litio probabilmente responsabili della sua azione di modulatore del tono dell'umore includono: i) la regolazione del rilascio di alcuni neurotrasmettitori, come la serotonina, la noradrenalina e la dopamina; ii) l'interferenza con l'attivazione delle proteine G trimeriche (Gs e Gi); iii) la riduzione dell'attivazione della via di trasduzione del segnale dei polifosfoinositidi, attraverso l'inibizione dell'enzima inositolo-1-fosfatasi; iv) l'inibizione dell'attività di alcuni enzimi, come la protein chinasi C (PKC) e la glicogeno sintasi chinasi 3(GSK3), coinvolti nella regolazione di numerose attività cellulari, inclusa la trascrizione genica; vi) la regolazione dell'attività di fattori di trascrizione e vii) l'aumento dell'espressione della proteina antiapoptotica bcl2 (effetto neuroprotettivo).
Inoltre, il litio modula alcune risposte ormonali mediate dagli enzimi adenilato ciclasi e fosfolipasi C, interferendo, in questo modo, con l'attività dell'ADH-vasopressiona (riduzione della capacità del rene di concentrare l'urina) e dell'ormone stimolante la tiroide, TSH (interferenza con la funzione tiroidea).

5.2. Proprietà farmacocinetiche
Gli ioni litio sono rapidamente assorbiti dal tratto gastrointestinale. L'emivita plasmatica è di circa 24 ore. Aumenti dell'emivita plasmatica sono stati descritti negli anziani e nei soggetti con alterazione della funzionalità renale. L'escrezione è prevalentemente renale (90%). Le concentrazioni plasmatiche efficaci sono comprese tra 0,4 e 1 mEq/litro. Si consiglia di non superare una litiemia di 1mEq/litro. Lo stato stazionario si ottiene tra il 5° e l'8° giorno. Il litio attraversa la barriera placentare e passa nel latte materno.
La litiemia non deve superare 1 mEq/litro. Concentrazioni da 1,5 a 2,5 mEq/litro si sono dimostrate capaci di produrre fenomeni tossici. A concentrazioni superiori a 2,5 mEq/l si ha una grave intossicazione. A concentrazioni superiori a 3,5 mEq/l si hanno intossicazioni letali. La dose acuta letale di litio varia, ma è generalmente associata ad una litiemia maggiore di 3,5 mEq/l.
L'assunzione contemporanea di alcool può causare un aumento del picco plasmatico del litio.

La biodisponibilità varia molto nelle diverse preparazioni: sostituire una preparazione con un'altra richiede le stesse precauzioni dell'inizio del trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Teratogenicità è stata osservata dopo trattamento con litio in mammiferi inferiori, inclusi i topi. Al contrario, studi condotti su conigli e scimmie non hanno dato prova di effetti teratogeni indotti dal litio. Nell'uomo le prime evidenze degli effetti del litio sul feto derivano dal Registro internazionale dei Neonati del Litio (1973-1975). Su 225 neonati registrati, 25 (11,1%) sono stati segnalati con malformazioni, delle quali 18 (8%) interessavano il sistema cardiovascolare. Le anomalie cardiovascolari includevano il morbo di Ebstein, una rara malformazione a carico della valvola tricuspide con anomalie secondarie del ventricolo e dell'atrio destri. I dati provenienti dal Registro suggeriscono un'incidenza del morbo di Ebstein dell'1% fra i bambini esposti al litio corrispondente ad un valore dalle 200 alle 400 volte superiore alla norma. Tuttavia, lavori successivi suggeriscono che i dati retrospettivi del Registro sovrastimino la vera incidenza della teratogenicità del litio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità
Vedere paragrafo 4.5

6.3 Periodo di validità
<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare AIC>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Data della determinazione AIFA

FOGLIO ILLUSTRATIVO

LITIO CARBONATO <*nome ditta*> 300 mg compresse

Categoria farmacoterapeutica
Antipsicotici

Indicazioni terapeutiche
Profilassi e trattamento degli stati di eccitazione nelle forme maniacali e ipomaniacali e degli stati di depressione o psicosi depressive croniche delle psicosi maniaco-depressive.
Cefalea a grappolo solo in soggetti che non rispondano ad altra terapia, a causa del basso indice terapeutico del litio carbonato.

Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
I sali di litio sono controindicati in:
- patologie cardiache,
- insufficienza renale,
- grave stato di debilitazione,
- aumentata deplezione di sodio,
- trattata mento concomitante con diuretici.
- gravidanza accertata o presunta e nell'allattamento (vedere Avvertenze speciali).

La sicurezza e l'efficacia dei sali di litio nei bambini sotto i 12 anni non è stata ancora stabilita, pertanto l'uso in tali pazienti non è consigliato, salvo diverso parere dello specialista.

Precauzioni per l'uso
I sali di litio hanno un basso indice terapeutico (rapporto terapeutico/tossico ristretto) e quindi non dovrebbero essere prescritti se non è possibile controllarne la concentrazione ematica.
E' sempre necessario iniziare la terapia con basse dosi di farmaco e titolare la dose in base alla misurazione della litiemia.
All'inizio della terapia è consigliabile effettuare la prima determinazione della litiemia al raggiungimento dello stato stazionario, cioè dopo 4-8 giorni l'inizio della terapia stessa, su di un campione ematico prelevato a distanza di 10-12 ore dall'ultima somministrazione.
Ripetere poi la misurazione della litiemia ogni settimana finché la posologia non resti costante per altre quattro settimane, e poi ogni tre mesi.
Aggiustamenti della dose devono essere effettuati per mantenere la litiemia nell'intervallo 0,4-1 mEq/litro.
Per il trattamento della mania acuta sono di solito necessarie concentrazioni plasmatiche comprese tra 0,8 e 1mEq/litro.
La prevenzione delle ricorrenze è generalmente realizzata con concentrazioni plasmatiche comprese tra 0,6 e 0,75 mEq/litro, ma alcuni pazienti sono controllati anche da concentrazioni più basse pari a 0,4-0,6 mEq/litro.
E' necessario monitorare la litiemia e lo stato clinico del paziente dopo ogni incremento di dose ed effettuare controlli costanti durante tutta la durata della terapia ed in particolare in caso di malattie intercorrenti (incluse le infezioni del tratto urinario), alternanza di fasi maniacali e depressive, introduzione di nuovi farmaci, e cambiamenti nella dieta con modifiche nell'assunzione di sali e liquidi.
La biodisponibilità varia molto nelle diverse preparazioni: sostituire una preparazione con un'altra richiede le stesse precauzioni dell'inizio del trattamento attenti monitoraggi della litiemia, conseguenti aggiustamenti della dose e la valutazione dello stato clinico del paziente da parte del medico.
Prima di iniziare la terapia con sali di litio è consigliabile valutare la funzionalità cardiaca, renale e tiroidea. Tali prove dovranno essere ripetute periodicamente in corso di terapia.
Preesistenti lievi disturbi della tiroide non costituiscono necessariamente una controindicazione al trattamento con litio; ove esista ipotiroidismo la funzionalità tiroidea va controllata sia durante la fase di attacco sia durante il mantenimento. In caso di manifestazione di ipotiroidismo in corso di terapia, è opportuno effettuare un' idonea terapia sostitutiva con ormoni tiroidei.
La funzionalità renale e tiroidea dovrebbero essere controllate ogni 6-12 mesi in regimi stabili (salvo diversa prescrizione medica).
Durante la terapia con litio, i pazienti devono essere sottoposti a regolare monitoraggio con controllo della crasi ematica;
La terapia con litio deve essere utilizzata con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari o con una storia famigliare di prolungamento dell'intervallo QT.
La terapia con litio non deve essere iniziata in pazienti con insufficienza renale (vedere Controindicazioni).
Durante la terapia con sali di litio, graduali o improvvise variazioni della funzione renale, anche se entro limiti normali, indicano la necessità di rivedere il trattamento.
La terapia con sali di litio non è consigliata in pazienti con morbo di Addison o altre condizioni associate a deplezione di sodio e in pazienti gravemente debilitati o disidratati,

La tossicità del litio è aumentata dalla deplezione di sodio.
Una diminuzione della tollerabilità al litio può essere causata da una disidratazione corporea (profusa sudorazione, diarrea, vomito); in questi casi i pazienti devono essere avvertiti di aumentare la somministrazione di sali e liquidi e di avvisare il medico. Nel caso in cui ai disturbi suddetti si accompagni un'infezione con temperatura elevata è consigliabile una temporanea riduzione della dose o interruzione del trattamento sempre sotto stretto controllo medico.
Una ridotta escrezione renale del litio è stata osservata in pazienti con fibrosi cistica. Particolari cautele nell'individuazione della dose di litio devono essere adottate nei pazienti con miastenia grave per evitare esacerbazioni della patologia.
Data la potenziale teratogenicità del litio, è consigliato nelle donne fertili di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare la terapia (vedere Controindicazioni e Avvertenze speciali).
Anche se non ci sono prove chiare di sintomi da astinenza o psicosi da rimbalzo, l'interruzione brusca del litio aumenta il rischio di ricaduta. Se il trattamento deve essere sospeso, la dose dovrebbe essere ridotta gradualmente nell'arco di qualche settimana sotto stretto controllo medico; i pazienti dovrebbero essere messi in guardia sulla possibilità di ricaduta in caso di interruzione brusca.
Il litio può prolungare l'effetto dei bloccanti neuromuscolari. Pertanto questi farmaci dovranno essere sempre somministrati con precauzione ai pazienti ai quali è somministrato il litio (vedere Interazioni).

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
• **Antipsicotici**
L'associazione con clozapina, aloperidolo o fenotiazine provoca un aumento del rischio di effetti avversi extrapiramidali e possibile neurotossicità (associazione da evitare).
L'associazione con sulpiride provoca un aumento del rischio di effetti avversi extrapiramidali (associazione da evitare).
L'associazione con sertindolo e tioridazina provoca un aumento del rischio di aritmie ventricolari.
L'associazione con aloperidolo può provocare una sindrome encefalopatia; un tale evento (caratterizzato da debolezza, letargia, febbre, tremori, convulsioni, confusione, sintomi extrapiramidali, leucocitosi), seguito da un irreversibile danno cerebrale, si è verificato in alcuni pazienti trattati con litio contemporaneamente ad aloperidolo. Benché non sia stata sicuramente stabilita una relazione causale tra questi eventi e la concomitante somministrazione di litio e aloperidolo, i pazienti sottoposti a questa terapia combinata devono essere attentamente controllati onde svelare prontamente i primi segni di neurotossicità che impongono la sospensione immediata del trattamento. Esiste la possibilità di simili reazioni con altri medicinali antipsicotici.
L'associazione con antipsicotici può mascherare i sintomi di tossicità del litio, in quanto essi possono prevenire l'insorgenza della nausea, la quale rappresenta uno dei primi sintomi dell'intossicazione da litio.

• **Antidepressivi**
L'associazione con venlafaxina può provocare un aumento degli effetti serotoninergici del litio
L'associazione con inibitori selettivi della ricaptazione della serorotonina può provocare un aumento del rischio di effetti sul sistema nervoso centrale.
L'associazione con antidepressivi triciclici può provocare un aumento del rischio di tossicità da litio.
Inoltre, sintomi quali diarrea, confusione, tremori e agitazione sono stati osservati durante la terapia combinata litio e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

• **Metildopa**
L'associazione con metildopa può determinare un aumento della tossicità del litio (neurotossicità), anche in presenza di valori di litiemia compresi nell'intervallo terapeutico.

• **Antiepilettici**
Fenomeni di neurotossicità sono stati osservati in seguito alla somministrazione combinata di litio con antiepilettici (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina).

• **Alcool**
L'assunzione concomitante di alcool può causare un aumento del picco plasmatico del litio.

• **ACE inibitori**
L'associazione con ACE inibitori può provocare una riduzione dell'eliminazione di litio, con conseguente aumento della litiemia.

• **Antiaritmici**
L'uso concomitante di amiodarone può provocare insorgenza di aritmie ventricolari (associazione sconsigliata).

• **Antagonisti del recettore dell'angiotensina II**
L'associazione con antagonisti del recettore dell'angiotensina II può provocare una riduzione dell'eliminazione di litio, con conseguente aumento della litiemia.

• **Calcioantagonisti**
L'uso concomitante di calcio-antagonisti (in particolare verapamil e diltiazem) può determinare neurotossicità, senza aumento della concentrazione plasmatica di litio, con sintomi quali atassia, tremori, nausea, vomito, diarrea e tinnito.

• **Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)**
Farmaci antinfiammatori non steroidei (diclofenac, ibuprofene, indometacina, acido menefamico, naproxene, ketorolac , piroxicam ed inibitori selettivi della COX2) riducono la clearance del litio, producendo un aumento della litiemia con conseguente aumento del rischio di tossicità (associazione da evitare).
Durante l'assunzione concomitante di nimesulide, la litiemia deve essere attentamente monitorata.

• **Farmaci Antinfiammatori Steroidei (Corticosteroidi)**:
L'assunzione concomitante di corticosteroidi provoca ritenzione idrosalina, con conseguente aumento della litiemia.

• **Diuretici**
L'assunzione concomitante di diuretici dell'ansa e di tiazidici provoca una riduzione dell'eliminazione di litio con aumento della litiemia e rischio di tossicità.
L'associazione con diuretici osmotici, acetazolamide, amiloride e triamterene (significativo in particolare con amiloride e triamterene) può provocare un aumento dell'escrezione di litio.
In particolare, la somministrazione di un diuretico tiazidico a pazienti stabilizzati in terapia con litio determina dopo 3-5 giorni un aumento della litiemia.
Minori variazioni della litiemia sono state osservate con i diuretici dell'ansa (furosemide, bumetanide ed acido etacrinico), ciò nonostante, i pazienti in terapia con tale associazione devono essere attentamente controllati.
Evidenze scientifiche suggeriscono che se un paziente in trattamento con litio deve iniziare una terapia con diuretici, la dose di litio dovrebbe essere ridotta dal 25 al 50% e la litiemia misurata due volte a settimana.
L'indapamide ed il litio non devono essere usati in concomitanza per una possibile tossicità del litio conseguente ad una ridotta clearance renale.
I diuretici risparmiatori di potassio non aumentano la litiemia.

• **Metoclopramide**
L'associazione con metoclopramide provoca un aumento del rischio di effetti extrapiramidali.

• **Metronidazolo**:
L'associazione con metronidazolo provoca un aumento della litiemia

• **Aminofillina e Mannitolo**:
L'associazione con aminofillina e mannitolo comporta una diminuzione della litiemia.
Riduzione della concentrazione plasmatica e aumento dell'escrezione urinaria di litio sono state osservate in seguito alla terapia combinata con clorpromazina, acetazolamide, xantine, urea e agenti alcalinizzanti come il sodio bicarbonato.
Aumenti significativi del consumo di caffè possono portare a diminuzioni nella concentrazione plasmatica del litio.
Il litio può prolungare l'effetto dei bloccanti neuromuscolari. Pertanto questi farmaci dovranno essere somministrati con precauzione ai pazienti in terapia con litio.

Avvertenze speciali
I pazienti dimessi da strutture sanitarie e i loro familiari devono essere informati della necessità, che se si presentassero i seguenti sintomi che rappresentano indicatori precoci di tossicità del farmaco: diarrea, nausea, vomito, dolori addominali, sonnolenza, perdita della coordinazione muscolare, sedazione, tremori fini, debolezza muscolare, sensazione di freddo, devono consultare immediatamente il medico e sospendere la terapia.
E' compito dello specialista informare il medico di base del trattamento al quale il paziente è sottoposto.
Sospendere l'assunzione di litio almeno una settimana prima di iniziare una terapia elettroconvulsiva (ECT) e riprendere il trattamento con il litio alcuni giorni dopo il completamento della stessa.
Inoltre, la terapia con litio dovrebbe essere sospesa 24 ore prima di interventi chirurgici maggiori, in quanto la ridotta clearance renale associata all'anestesia può portare ad accumulo di litio. La terapia con litio deve essere ristabilita il più velocemente possibile dopo l'intervento.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: **<da completare a cura del titolare di AIC>**
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Il litio può causare danni al feto; il litio è escreto nel latte materno.
Pertanto, il medicinale è controindicato in caso di gravidanza, accertata o presunta, e durante l'allattamento.
Le donne in età fertile devono effettuare un test di gravidanza prima di iniziare la terapia con sali di litio.
Le donne in età fertile che siano già in terapia con sali di litio e vogliano predisporre una gravidanza devono interrompere la terapia scalando gradualmente la dose, sotto stretto controllo medico, per evitare la comparsa di ricadute (vedere Avvertenze speciali)
Dopo pochi giorni dal parto è consigliabile, sempre sotto stretto controllo medico, riprendere la terapia a basse dosi per l'aumento del rischio di episodi maniacali e di ricadute nel periodo *post partum*, evitando accuratamente l'allattamento al seno.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il litio può alterare la capacità mentale o fisica.
LITIO CARBONATO <*nome ditta*> compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
I pazienti che conducono attività che richiedono prontezza di riflessi devono essere consapevoli di questi effetti.

Dose, modo e tempo di somministrazione
Il dosaggio deve essere definito su base individuale in relazione alla litiemia, alla tolleranza del paziente e alla risposta clinica individuale.
<u>Adulti e adolescenti</u>: 300 mg da 2 a 6 volte al giorno, somministrati ad intervalli regolari.
Le dosi massime vanno impiegate nella terapia di attacco delle forme gravi, le minime nella terapia di mantenimento profilattico.
E' sempre necessario iniziare la terapia con basse dosi di farmaco e titolare la dose in base alla misurazione della litiemia.
Se la terapia con sali di litio viene utilizzata nel range di età 12-18 anni oltre le usuali cautele e raccomandazione, la durata dovrebbe essere relativamente breve e continuata solo in presenza di inequivocabili segni di risposta clinica al farmaco.

Sovradosaggio
In caso di sospetto o presunto sovradosaggio procedere con urgenza alla determinazione dei livelli plasmatici di litio.
La maggior parte dei casi di intossicazione da litio si verifica come complicazione di una terapia a lungo termine ed è causata da una escrezione ridotta del farmaco dovuta a una serie di fattori che includono disidratazione, deterioramento della funzionalità renale, infezioni e assunzione contemporanea di diuretici o FANS (o altri farmaci – vedere Interazioni).
Le manifestazioni cliniche precoci sono aspecifiche e possono includere apatia e irrequietezza confondibili con modificazioni dello stato mentale derivanti dalla patologia depressiva del paziente.
In caso di intossicazione grave, i principali segni sono cardiaci, con alterazioni dell'ECG, e neurologici: vertigini, turbe della vigilanza, iperreflessie, coma vigile. La comparsa di questi sintomi impone l'arresto immediato del trattamento, il controllo urgente della litiemia, l'aumento dell'escrezione del litio mediante incremento dell'alcalinità delle urine, la diuresi osmotica (mannitolo) e l'aggiunta di sodio cloruro. A partire da una litiemia di 2,0 mEq/l non esitare a praticare una emodialisi o una dialisi peritoneale. Si consiglia un attento monitoraggio della conta leucocitaria in tutti i casi di sovradosaggio da Litio.

Nel caso di assunzione accidentale di un numero di compresse superiore a quello previsto, il paziente deve contattare il proprio medico e recarsi presso il più vicino ospedale con la scatola del medicinale

Cosa fare se avete dimenticato di prendere una o più dosi
Se si è dimenticato di assumere una dose, avvertire immediatamente il medico.
Non assumere due dosi insieme.

Effetti dovuti alla sospensione del trattamento
Anche se non ci sono prove chiare di sintomi da astinenza o psicosi da rimbalzo, l'interruzione brusca del litio aumenta il rischio di ricaduta. Se il trattamento deve essere sospeso, la dose dovrebbe essere ridotta gradualmente nell'arco di qualche settimana sotto stretto controllo medico; i pazienti dovrebbero essere messi in guardia sulla possibilità di ricaduta in caso di interruzione brusca.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI LITIO CARBONATO ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, LITIO CARBONATO ***<nome ditta>***può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
L'insorgenza e la severità degli effetti indesiderati sono generalmente correlati ai livelli plasmatici, alla velocità con la quale si raggiunge il picco plasmatico e al diverso grado di sensibilità al litio del singolo paziente.
Generalmente sono tanto più gravi quanto più alta è la concentrazione plasmatica del farmaco.

La litiemia deve essere, dunque, monitorata regolarmente durante la terapia per controllare che non si raggiungano livelli plasmatici associati ad un aumento della tossicità.
Tuttavia alcuni pazienti possono avere livelli di litiemia considerati tossici e non presentare alcun segno di tossicità; altri, al contrario, possono sviluppare tossicità alle concentrazioni terapeutiche.
Generalmente, effetti indesiderati si manifestano con maggiore frequenza quando si raggiungono livelli plasmatici superiori a 1,5 mEq/litro, ma possono verificarsi anche per concentrazioni di 1 mEq/litro, in particolare negli anziani. Per questi motivi, sebbene le concentrazioni plasmatiche ritenute ragionevolmente sicure rientrino nell'intervallo: 0,4-1,25 mEq/litro, è preferibile mantenere la litiemia all'interno dell'intervallo 0,4-1 mEq/litro.
Leggeri tremori alle mani, poliuria e una sete moderata possono presentarsi all'inizio della terapia della fase maniacale acuta e un malessere generale può manifestarsi durante i primi giorni di somministrazione. Tali effetti indesiderati generalmente scompaiono con la prosecuzione del trattamento o con una temporanea riduzione della dose del farmaco. Se persistono è necessario interrompere il trattamento.
Durante le ventiquattro ore successive alla prima somministrazione di litio, si può avere un aumento dell'escrezione urinaria di sodio, potassio e di mineralcorticoidi. Successivamente, l'escrezione di potassio si normalizza e si può aver ritenzione di sodio, per aumentata secrezione di aldosterone, con la comparsa di edema pretibiale. Anche questi effetti indesiderati scompaiono normalmente in pochi giorni. Tuttavia, la terapia con litio può determinare una progressiva diminuzione della capacita del rene di concentrare l'urina con possibile insorgenza di diabete insipido di origine nefrogena.
Diarrea, nausea, vomito, dolori addominali, sonnolenza, debolezza muscolare, incoordinazione motoria, sedazione, secchezza fauci della bocca, sensazione di freddo, rallentamento della parola e nistagmo sono i primi segni di intossicazione da litio e possono verificarsi a livelli plasmatici inferiori a 2 mEq/litro. A più alti livelli di litiemia, i sintomi possono progredire rapidamente. Si possono manifestare iperriflessia, atassia, vertigini, tinnito, annebbiamento della vista ed intensa poliuria. Livelli plasmatici di litio superiori a 3 mEq/litro possono produrre un complesso quadro clinico, coinvolgendo vari organi e apparati fino ad esitare in convulsioni generalizzate, insufficienza circolatoria acuta, stupore, coma e morte.
In corso di terapia sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Patologie del sistema nervoso: assenze, attacchi epilettici, difficoltà della parola, stordimento, vertigini, incontinenza delle urine e delle feci, sonnolenza, stanchezza, letargia, ritardi psicomotori, confusione, irrequietezza, stupore, coma, tremori, iperirritabilità muscolare (contrazioni, movimenti clonici delle gambe), atassia, movimenti coreoatotici, ipereccitabilità dei riflessi tendinei profondi, secchezza delle fauci.

Patologie cardiache: aritmie cardiache, ipotensione, collasso della circolazione periferica, scompenso circolatorio (raramente). Sono stati osservati: casi di prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari (come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco); casi di morte improvvisa

Patologie renali e urinarie: albuminuria, oliguria, poliuria, glicosuria. Cambiamenti morfologici con fibrosi glomerulari ed interstiziali e atrofia dei nefroni, sono stati riscontrati in corso di terapia prolungata di Litio. Tuttavia uguali manifestazioni si sono verificate anche in pazienti maniaco-depressivi mai trattati con sali di litio.

Patologie endocrine: anormalità tiroidee: gozzo tiroideo e/o ipotiroidismo (incluso mixedema). Sono stati riscontrati rari casi di ipertiroidismo.

Patologie gastrointestinali: anoressia, nausea, vomito e diarrea.

Patologie del sistema emolinfopoietico: in letteratura è stato riscontrato un caso di marcata leucopenia (senza apprezzabili modificazioni dei valori di eritrociti e piastrine) associato con un aumento acuto della litemia. Inoltre in caso di terapie a lungo termine con litio sono state descritte alterazioni ematologiche.
Patologie dell'occhio: scotomi transitori, disturbi della vista,

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: inaridimento ed assottigliamento dei capelli, alopecia, anestesia cutanea, follicolite cronica, esacerbazione della psoriasi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: disidratazione, perdita di peso,.

Esami diagnostici: variazioni dell'ECG e dell'EEG.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione”.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>

I medicinali non devono essere gettati nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

Composizione
Una compressa contiene:
principio attivo: litio carbonato 300 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Compresse.
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco
Data della determinazione AIFA

PETIDINA CLORIDRATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Petidina cloridrato ***<nome ditta>*** 100 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:
Principio attivo: Petidina cloridrato 100 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Dolori di intensità da moderata a grave di varia natura, in particolare il dolore postoperatorio, il dolore neoplastico e il dolore da travaglio di parto, anche in pazienti con pre-eclampsia e eclampsia.
Preanestesia, solo nei soggetti adulti, per mantenere uno stato basale di narcosi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Analgesia

Adulti

La petidina è somministrata per via intramuscolare o sottocutanea alla dose di 25-100 mg o per infusione endovenosa lenta alla dose di 25-50 mg.

Bambini

La petidina è somministrata per via intramuscolare alla dose di 0,5-2 mg/kg.

Uso in ostetricia

La petidina è somministrata per via intramuscolare o sottocutanea alla dose di 50-100 mg appena le contrazioni iniziano ad avere un intervallo regolare. La somministrazione può essere ripetuta dopo 1-3 ore, se necessario.

Preanestesia

La petidina è somministrata negli adulti alla dose di 50-100 mg di farmaco un'ora prima dell'operazione.

Il dosaggio deve essere opportunamente ridotto in caso di:

- **soggetti che ricevono anche altri farmaci depressori del SNC ed in particolare altri oppiacei naturali, sintetici o semisintetici;**
- **anziani e soggetti debilitati;**
- **insufficienza renale, ipertrofia prostatica o restringimento uretrale, ipovolemia.**

La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Soluzioni eventualmente colorate non devono essere utilizzate.
La fiala serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Gravidanza (eccetto in corso di travaglio di parto) e allattamento.
Depressione respiratoria.
Aumento della pressione endocranica.
Asma bronchiale acuta.
Tachicardia sopraventricolare.
Feocromocitoma.
Stati convulsivi.
Uso concomitante di IMAO (la terapia con IMAO deve essere interrotta almeno 15 giorni prima di iniziare un trattamento con petidina).
Alcolismo acuto o delirium tremens.
Acidosi diabetica con rischio di coma.
Grave disfunzione epatica.
Insufficienza renale grave.
Stati di depressione del sistema nervoso centrale, in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti, ecc.

Ipotiroidismo.
Morbo di Addison.
Addome acuto e ileo paralitico.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze

La somministrazione di petidina, specie se prolungata, determina la comparsa di tolleranza e dipendenza.
La tolleranza all'effetto analgesico si presenta come riduzione progressiva dell'efficacia e della durata dell'analgesia e comporta, come conseguenza, un aumento del dosaggio. La tolleranza all'inibizione dei centri del respiro si sviluppa parallelamente, per cui l'aggiustamento del dosaggio non comporta il rischio di una depressione respiratoria. Contemporaneamente alla tolleranza, con lo stesso meccanismo d'azione, si sviluppa la dipendenza: l'interruzione della somministrazione determina sintomi speculari rispetto agli effetti del farmaco: iperalgesia e dolorabilità diffusa, diarrea, midriasi, ipertensione, brividi di freddo, ecc. Questi sintomi nel loro insieme costituiscono la "sindrome di astinenza", la cui comparsa dimostra l'avvenuto sviluppo della dipendenza.
I sintomi dell'astinenza includono, con intensità variabile, irrequietezza, sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, sudorazione e orripilazione, comparsa di fascicolazioni e spasmi muscolari, dolori addominali e alle gambe, lombalgia, cefalea, starnuti, debolezza, ansia, irritabilità, alterazioni del sonno o insonnia, agitazione, anoressia, nausea, vomito, diarrea, disidratazione, perdita di peso, tachicardia, tachipnea, ipertensione, febbre e disturbi vasomotori.
Tolleranza e dipendenza si sviluppano molto lentamente in clinica, se il farmaco viene somministrato per prevenire l'insorgenza del dolore e non al bisogno. I meccanismi della tossicodipendenza con il "*craving*" (tossicomania) da oppiacei presuppongono una fase di autosomministrazione, cioè schemi posologici e motivazioni diversi da quelli previsti per il controllo del dolore cronico in clinica. Per cui sono rari i casi di tolleranza di grado elevato e di comportamenti compulsivi di appetizione del farmaco che, se presenti, presuppongono un intervento specialistico. Anche l'eventuale fase di interruzione della terapia con oppiacei, da attuarsi con gradualità, non si accompagna in clinica a complicanze comportamentali; sempre che la causa algogena sia stata rimossa.
Peraltro il rischio di dipendenza esiste, per cui la petidina non deve essere utilizzata negli stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o nei pazienti che non siano sotto stretta sorveglianza medica.

Precauzioni di impiego

Neonati e bambini sono più suscettibili a depressione respiratoria, poiché, a causa della capacità metabolica ridotta, si può determinare un accumulo dei metaboliti di petidina.
Somministrare con cautela nei pazienti affetti da:

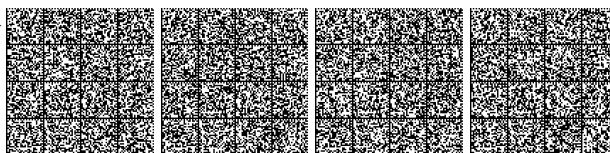
- affezioni organiche cerebrali;
- affezioni polmonari croniche (particolarmente se accompagnate da ipersecrezione bronchiale) e comunque in tutte le condizioni ostruttive delle vie respiratorie e nei pazienti con ridotta riserva ventilatoria (come in caso di cifoscoliosi ed obesità);
- mixedema;
- stati ipotensivi gravi e shock;
- coliche biliari e in seguito a chirurgia dei dotti biliari o urinari;
- rallentamento del transito intestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo;
- epatopatie acute e croniche;
- nefropatie croniche;
- affezioni cardiovascolari e aritmie.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping: può determinare effetti dopanti e causare anche per dosi terapeutiche positività ai test anti-doping.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5. Interazioni

La contemporanea somministrazione di altri agenti che deprimono il S.N.C. (alcool, anestetici generali, ipnotici, sedativi, ansiolitici, neurolettici, antidepressivi triciclici, antistaminici) può potenziare gli effetti della petidina, particolarmente quello di inibizione sulla funzione respiratoria.
I barbiturici e la cimetidina riducono la clearance e il volume di distribuzione della petidina mentre le fenotiazine, la fenitoina e il tabacco influenzano il metabolismo epatico della petidina.

4.6. Gravidanza ed allattamento

L'uso di petidina durante la gravidanza è controindicato poiché è noto che oltrepassa la placenta e può raggiungere concentrazioni fetali superiori a quelle materne.
L'uso di petidina durante l'allattamento è controindicato a causa dei possibili effetti depressivi sulla respirazione sul neonato.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati a carico del sistema nervoso come sedazione e vertigini, la petidina può compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tali effetti possono essere più marcati se il medicinale è assunto in combinazione con alcool.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati all'impiego di petidina sono pressoché uguali per tipo e frequenza a quelli che si osservano a dosi equivalenti di morfina, ad eccezione della stipsi e della ritenzione urinaria che sono meno intense.

La somministrazione endovenosa rapida di petidina può determinare un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati.

- **Patologie del sistema nervoso**: disorientamento, disturbi visivi, allucinazioni, disforia, euforia, agitazione, depressione, ottundimento, psicosi, cefalea,incremento dell'attività muscolare, tremori, irrigidimento, convulsioni, sedazione, coma. Aumento del rischio di delirio nei pazienti anziani.
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**: depressione respiratoria, in genere di grado lieve o moderato e senza conseguenze di rilievo nei soggetti con integrità della funzione respiratoria; tuttavia, può indurre gravi conseguenze nei pazienti con affezioni bronco-polmonari.
- **Patologie dell'orecchio e del labirinto**: vertigini.
- **Patologie endocrine**: diminuita produzione di ACTH, glucocorticoidi e TSH fino a ipocorticosurrenalismo ed ipotiroidismo.
- **Patologie cardiache**: ipotensione o ipertensione, tachicardia, vasodilatazione, sincope.
- **Patologie vascolari**: l'involontaria somministrazione intraarteriosa può causare grave necrosi e gangrena.
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** rash, prurito, orticaria, eritema.
- **Disturbi del sistema immunitario:** reazioni di ipersensibilità.
- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**: innalzamento dei livelli plasmatici di amilasi e lipasi dovuto a spasmo dello sfintere di Oddi, incremento dell'attività della butirrato deidrogenasi.
- **Patologie gastrointestinali**: nausea, vomito, xerostomia, stipsi.
- **Patologie epato-biliari**: costrizione dello sfintere di Oddi e conseguente aumento della pressione nelle vie biliari, che può accentuare o scatenare il dolore da colica biliare.
- **Patologie renali ed urinarie**: ritenzione urinaria.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**: irritazione locale accompagnata da fibrosi del tessuto muscolare e formazione di ascessi.
- **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali**: depressione respiratoria nel neonato, quando somministrata a scopo analgesico durante il travaglio di parto.

Poiché la petidina può provocare dipendenza (vedere anche paragrafo 4.4), in caso di interruzione del trattamento dopo l'uso prolungato di dosi elevate si possono presentare sintomi da astinenza (diarrea, debolezza, nervosismo, movimenti muscolari involontari, ecc.). Questi sintomi si manifestano entro 3 ore dall'ultima dose, raggiungono la massima intensità dopo 8-12 ore e possono durare per 3-5 giorni.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

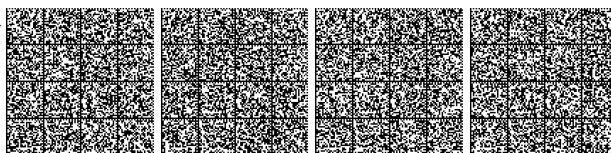
Il sovradosaggio determina depressione del sistema nervoso centrale che inizia con uno stato di parziale incoscienza fino a giungere a coma profondo, depressione respiratoria che può sfociare in respiro di Cheyne-Stokes e cianosi, ipotermia con cute fredda e umida, paralisi muscolare flaccida, bradicardia e ipotensione. Nel sovradosaggio grave, che si verifica dopo somministrazione intravenosa rapida di un narcotico, possono insorgere: apnea, collasso circolatorio, arresto cardiaco, arresto respiratorio e morte. Anche complicazioni del tipo polmonite, shock ed edema polmonare possono risultare fatali. Il sovradosaggio di petidina produce midriasi. Gli effetti tossici del farmaco possono essere di tipo eccitatorio, specialmente nei pazienti che hanno sviluppato tolleranza verso gli effetti deprimenti della petidina. In questi pazienti possono insorgere: xerostomia, incremento dell'attività muscolare, tremori muscolari, mioclonia, tachicardia, delirio e disorientamento, allucinazioni e, occasionalmente, convulsioni tipo grande male.

Trattamento

Occorre mantenere la circolazione per infusione di plasma o di soluzione elettrolitica idonea e procedere alla ventilazione forzata. Se sopraggiungono incoscienza e depressione respiratoria, conviene procedere alla somministrazione di un antagonista puro quale il naloxone alla dose di 0.4 mg ad intervalli di 2 – 3 minuti per endovena (nei bambini 0,01 mg/kg, nei neonati 0,02 mg/kg). La durata d'azione del naloxone è inferiore a quella della petidina; per questo motivo occorre tenere sotto controllo i segni di un possibile ritorno di depressione del sistema nervoso centrale. Infine, acidificando le urine, si favorisce l'eliminazione urinaria dell'analgesico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesico narcotico. codice ATC: N02AB02.

La petidina è un potente agonista dei recettori per gli oppiacei che esercita la sua azione prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale. La petidina produce, a dosi terapeutiche, analgesia, sedazione, euforia, disforia, depressione respiratoria e altri effetti centrali come abolizione del riflesso corneale, miosi, stimolo del sistema nervoso centrale caratterizzato da tremori, contrazioni muscolari e eccessi epilettiformi. A livello cardiovascolare la petidina, somministrata per via endovenosa durante l'anestesia generale, provoca diminuzione della gittata cardiaca e incremento della pressione venosa centrale senza significative variazioni della frequenza cardiaca. Possiede sulla muscolatura liscia un'attività atropino-simile e un'attività spasmolitica. Clinicamente, la petidina somministrata per lunghi periodi non causa la stessa stipsi contratta con altri oppiacei. A parità di attività analgesica, il farmaco produce un minore spasmo del tratto biliare e una minore azione colecistocinetica rispetto alla morfina. L'attività endocrina della petidina è caratterizzata da stimolo del rilascio di ACTH e di gonadotropine, iperglicemia e stimolo della zona chemorecettrice per il vomito. Nell'utero non gravido, la petidina causa una lieve stimolazione. Nell'ultimo periodo di gravidanza, essa non altera la normale attività contrattile uterina, ma aumenta il tono, l'intensità e la frequenza delle contrazioni nell'utero reso iperattivo dall'oxitocina. Durante il travaglio e nella fase post partum, dosi terapeutiche di farmaco hanno scarsa influenza sull'attività contrattile e sull'involuzione dell'utero, né aumentano l'incidenza di emorragie, analogamente alla morfina. L'uso continuato di petidina può dare luogo a tossicomania in maniera analoga alla morfina; i tossicomani ne assumono da 3 a 4 g al giorno. Benché a queste dosi non si verifichi una completa tolleranza per quanto riguarda gli effetti stimolanti centrali e gli effetti antimuscarinici, possono essere presenti contrazioni muscolari, tremori, confusione mentale, midriasi e occasionalmente convulsioni, come precedentemente osservato. La sindrome d'astinenza compare più rapidamente che nel caso della morfina e ha una durata più breve.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento per via intramuscolare è variabile: esso dipende dalla regione di iniezione (dal gluteo l'assorbimento è dell'80% mentre dal deltoide l'assorbimento è completo e più rapido), dall'irrorazione muscolare, dal soggetto e dalla dose. L'emivita plasmatica della petidina varia da 3 a 10 ore; tale valore aumenta nei neonati e nei pazienti nefropatici. Le emivite di eliminazione sono rispettivamente di 3,93 e 3,25 ore per la somministrazione endovenosa e intramuscolare. Fermando l'analisi dopo 8 ore si è visto che la cinetica di eliminazione della petidina è di tipo biesponenziale. L'assorbimento dopo somministrazione epidurale è rapido e, ad eccezione dei livelli iniziali più bassi, non differisce in maniera sostanziale da quello endovenoso, ma presenta concentrazioni plasmatiche significativamente più elevate rispetto alla via intramuscolare durante le prime due ore successive alla somministrazione. La petidina viene rapidamente ed estesamente distribuita nei tessuti altamente perfusi con un volume apparente di distribuzione di 4,17 l/kg. Tale valore si riduce nelle donne durante il travaglio (2,66 l/kg) e nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici (2,61 l/kg) e aumenta negli etilici.

La percentuale di legame con le proteine è del 30-40% nel sangue e del 40-50% nel plasma. La petidina attraversa la membrana ematoencefalica e il rapporto tra la concentrazione nel fluido cerebrospinale e quella plasmatica è di circa 0,4-0,5; il tempo di comparsa del farmaco nel fluido cerebrospinale è di 18 minuti ed il picco delle concentrazioni si ottiene dopo 90 minuti. Nei bambini i picchi di concentrazione plasmatica dopo somministrazione di 1 mg/kg sono 2800 nmoli/l per via endovenosa, 1609 nmoli/l per via intramuscolare e si raggiungono rispettivamente dopo 5 e 10 minuti.

La petidina è metabolizzata nel fegato per idrolisi ad acido petidinico o demetilazione ad acido norpetidinico seguita da parziale coniugazione con acido glucuronico. La norpetidina è farmacologicamente attiva ed il suo accumulo nell'organismo può risultare neurotossico. L'emivita di eliminazione è di 3 –6 ore in soggetti sani; il metabolita norpetidina è eliminato più lentamente con un emivita di eliminazione superiore a 20 ore. Petidina e norpetidina sono presenti nel liquido cerebrospinale. Ai normali valori di pH delle urine o in urine alcaline solo una piccola percentuale di farmaco viene eliminata tal quale. Tale eliminazione aumenta per acidificazione delle urine. La petidina attraversa la placenta e è presente nel latte materno.

Petidina passa nel latte materno e, data la lunga emivita di petidina (13h) e del suo metabolita norpetidina (63h), si può verificare accumulo plasmatico specialmente nei nati pretermine.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo. La DL_{50} orale nel ratto è di 170 mg/kg. Nell'uomo la dose letale minima è di circa 1 g.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti.

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

La petidina è instabile in soluzioni alcaline, tiopentale sodico e altri barbiturici, aminofillina, eparina sodica, sodio ioduro, sulfadiazina sodica, nitrofurantoina sodica, fenitoina sodica, sulfafurazolo dietanolamina.
Quando la petidina cloridrato in soluzione glucosata 5% viene addizionata con minociclina cloridrato o tetraciclina cloridrato, si ha un viraggio di colore della soluzione da giallo pallido a verde chiaro. La stessa

soluzione dà un precipitato per aggiunta di cefoperazone sodico o di mezlocillina sodica, mentre dà un'opalescenza temporanea, che scompare dopo agitazione, con nafcillina sodica. E' stata riscontrata un'incompatibilità anche tra petidina cloridrato e aciclovir sodico, imiprem, furosemide e idarubicina.

6.3. Periodo di validità
<da completare a cura del titolare AIC>

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicianle dalla luce.

6.5. Natura e capacità del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare AIC>
La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Soluzioni eventualmente colorate non devono essere utilizzate.
La fiala serve per una sola e ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Petidina cloridrato <*nome ditta*> 100 mg/2 ml soluzione iniettabile

Categoria farmacoterapeutica
Analgesico narcotico.

Indicazioni terapeutiche
Dolori di intensità da moderata a grave di varia natura, in particolare il dolore postoperatorio, il dolore neoplastico e il dolore da travaglio di parto, anche in pazienti con pre-eclampsia e eclampsia.
Preanestesia, solo nei soggetti adulti, per mantenere uno stato basale di narcosi.

Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Gravidanza (eccetto in corso di travaglio di parto) e allattamento.
Depressione respiratoria.
Aumento della pressione endocranica.
Asma bronchiale acuta.
Tachicardia sopraventricolare.
Feocromocitoma.
Stati convulsivi.
Uso concomitante di IMAO (la terapia con IMAO deve essere interrotta almeno 15 giorni prima di iniziare un trattamento con petidina).
Alcolismo acuto o delirium tremens.
Acidosi diabetica con rischio di coma.
Grave disfunzione epatica.
Insufficienza renale grave.

Stati di depressione del sistema nervoso centrale, in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti, ecc.
Ipotiroidismo.
Morbo di Addison.
Addome acuto e ileo paralitico.

Precauzioni per l'uso
Neonati e bambini sono più suscettibili a depressione respiratoria poiché, a causa della capacità metabolica ridotta, si può determinare un accumulo dei metaboliti di petidina.
Somministrare con cautela nei pazienti affetti da:

- affezioni organiche cerebrali;
- affezioni polmonari croniche (particolarmente se accompagnate da ipersecrezione bronchiale) e comunque in tutte le condizioni ostruttive delle vie respiratorie e nei pazienti con ridotta riserva ventilatoria (come in caso di cifoscoliosi ed obesità);
- mixedema;
- stati ipotensivi gravi e shock;
- coliche biliari e in seguito a chirurgia dei dotti biliari o urinari;
- rallentamento del transito intestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo;
- epatopatie acute e croniche;
- nefropatie croniche;
- affezioni cardiovascolari e aritmie.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping: può determinare effetti dopanti e causare anche per dosi terapeutiche positività ai test anti-doping.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
La contemporanea somministrazione di altri agenti che deprimono il S.N.C. (alcool, anestetici generali, ipnotici, sedativi, ansiolitici, neurolettici, antidepressivi triciclici, antistaminici) può potenziare gli effetti della petidina, particolarmente quello di inibizione sulla funzione respiratoria.
I barbiturici e la cimetidina riducono la clearance e il volume di distribuzione della petidina mentre le fenotiazine, la fenitoina e il tabacco influenzano il metabolismo epatico della petidina.

Avvertenze speciali
La somministrazione di petidina, specie se prolungata, determina la comparsa di tolleranza e dipendenza.
La tolleranza all'effetto analgesico si presenta come riduzione progressiva dell'efficacia e della durata dell'analgesia e comporta, come conseguenza, un aumento del dosaggio. La tolleranza all'inibizione dei centri del respiro si sviluppa parallelamente, per cui l'aggiustamento del dosaggio non comporta il rischio di una depressione respiratoria. Contemporaneamente alla tolleranza, con lo stesso meccanismo d'azione, si sviluppa la dipendenza: l'interruzione della somministrazione determina sintomi speculari rispetto agli effetti del farmaco: iperalgesia e dolorabilità diffusa, diarrea, midriasi, ipertensione, brividi di freddo, ecc. Questi sintomi nel loro insieme costituiscono la "sindrome di astinenza", la cui comparsa dimostra l'avvenuto sviluppo della dipendenza.
I sintomi dell'astinenza includono, con intensità variabile, irrequietezza, sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, sudorazione e orripilazione, comparsa di fascicolazioni e spasmi muscolari, dolori addominali e alle gambe, lombalgia, cefalea, starnuti, debolezza, ansia, irritabilità, alterazioni del sonno o insonnia, agitazione, anoressia, nausea, vomito, diarrea, disidratazione, perdita di peso, tachicardia, tachipnea, ipertensione, febbre e disturbi vasomotori.
Tolleranza e dipendenza si sviluppano molto lentamente in clinica, se il farmaco viene somministrato per prevenire l'insorgenza del dolore e non al bisogno. I meccanismi della tossicodipendenza con il "*craving*" (tossicomania) da oppiacei presuppongono una fase di autosomministrazione, cioè schemi posologici e motivazioni diversi da quelli previsti per il controllo del dolore cronico in clinica. Per cui sono rari i casi di tolleranza di grado elevato e di comportamenti compulsivi di appetizione del farmaco che, se presenti, presuppongono un intervento specialistico. Anche l'eventuale fase di interruzione della terapia con oppiacei, da attuarsi con gradualità, non si accompagna in clinica a complicanze comportamentali; sempre che la causa algogena sia stata rimossa.
Peraltro il rischio di dipendenza esiste, per cui la petidina non deve essere utilizzata negli stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o nei pazienti che non siano sotto stretta sorveglianza medica.
Gravidanza ed allattamento.
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
L'uso di petidina durante la gravidanza è controindicato poichè è noto che oltrepassa la placenta e può raggiungere concentrazioni fetali superiori a quelle materne.
L'uso di petidina durante l'allattamento è controindicato a causa dei possibili effetti depressivi sulla respirazione sul neonato.

Effetti sulla capacità di guidare autoveicoli o di utillizzare macchinari. A causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati a carico del sistema nervoso come sedazione e vertigini, la petidina può compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tali effetti possono essere più marcati se il medicinale è assunto in combinazione con alcool.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Dose, modo e tempo di somministrazione
Analgesia
Adulti
La petidina è somministrata per via intramuscolare o sottocutanea alla dose di 25-100 mg o per infusione endovenosa lenta alla dose di 25-50 mg.
Bambini
La petidina è somministrata per via intramuscolare alla dose di 0,5-2 mg/kg.
Uso in ostetricia
La petidina è somministrata per via intramuscolare o sottocutanea alla dose di 50-100 mg appena le contrazioni iniziano ad avere un intervallo regolare. La somministrazione può essere ripetuta dopo 1-3 ore, se necessario.
Preanestesia
La petidina è somministrata negli adulti alla dose di 50-100 mg di farmaco un'ora prima dell'operazione.

Il dosaggio deve essere opportunamente ridotto in caso di:
- **soggetti che ricevono anche altri farmaci depressori del SNC ed in particolare altri oppiacei naturali, sintetici o semisintetici;**
- **anziani e soggetti debilitati;**
- **insufficienza renale, ipertrofia prostatica o restringimento uretrale, ipovolemia.**

La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Soluzioni eventualmente colorate non devono essere utilizzate.
La fiala serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.
La petidina è instabile in soluzioni alcaline, tiopentale sodico e altri barbiturici, aminofillina, eparina sodica, sodio ioduro, sulfadiazina sodica, nitrofurantoina sodica, fenitoina sodica, sulfafurazolo dietanolamina. Quando la petidina cloridrato in soluzione glucosata 5% viene addizionata con minociclina cloridrato o tetraciclina cloridrato, si ha un viraggio di colore della soluzione da giallo pallido a verde chiaro. La stessa soluzione dà un precipitato per aggiunta di cefoperazone sodico o di mezlocillina sodica, mentre dà un'opalescenza temporanea, che scompare dopo agitazione, con nafcillina sodica. E'stata riscontrata un'incompatibilità anche tra petidina cloridrato e aciclovir sodico, imiprem, furosemide e idarubicina.

Sovradosaggio
Sintomi
Il sovradosaggio determina depressione del sistema nervoso centrale che inizia con uno stato di parziale incoscienza fino a giungere a coma profondo, depressione respiratoria che può sfociare in respiro di Cheyne-Stokes e cianosi, ipotermia con cute fredda e umida, paralisi muscolare flaccida, bradicardia e ipotensione. Nel sovradosaggio grave, che si verifica dopo somministrazione intravenosa rapida di un narcotico, possono insorgere: apnea, collasso circolatorio, arresto cardiaco, arresto respiratorio e morte. Anche complicazioni del tipo polmonite, shock ed edema polmonare possono risultare fatali. Il sovradosaggio di petidina produce midriasi. Gli effetti tossici del farmaco possono essere di tipo eccitatorio, specialmente nei pazienti che hanno sviluppato tolleranza verso gli effetti deprimenti della petidina. In questi pazienti possono insorgere: xerostomia, incremento dell'attività muscolare, tremori muscolari, mioclonia, tachicardia, delirio e disorientamento, allucinazioni e, occasionalmente, convulsioni tipo grande male.
Trattamento
Occorre mantenere la circolazione per infusione di plasma o di adatta soluzione elettrolitica e procedere alla ventilazione forzata. Se sopraggiungono incoscienza e depressione respiratoria, conviene procedere alla somministrazione di un antagonista puro quale il naloxone alla dose di 0.4 mg ad intervalli di 2 – 3 minuti per endovena (nei bambini 0,01 mg/kg, nei neonati 0,02 mg/kg). La durata d'azione del naloxone è inferiore a quella della petidina; per questo motivo occorre tenere sotto controllo i segni di un possibile ritorno di depressione del sistema nervoso centrale. Infine, acidificando le urine, si favorisce l'eliminazione urinaria dell'analgesico.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Petidina cloridrato **< *nome ditta*>** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI PETIDINA CLORIDRATO **<*nome ditta*>**, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, Petidina cloridrato **< *nome ditta*>** causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

Gli effetti indesiderati associati all'impiego di petidina sono pressoché uguali per tipo e frequenza a quelli che si osservano a dosi equivalenti di morfina, ad eccezione della stipsi e della ritenzione urinaria che sono meno intense.
La somministrazione endovenosa rapida di petidina può determinare un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati.
- **Patologie del sistema nervoso**: disorientamento, disturbi visivi, allucinazioni, disforia, euforia, agitazione, depressione, ottundimento, psicosi, cefalea, incremento dell'attività muscolare, tremori, irrigidimento, convulsioni, sedazione, coma. Aumento del rischio di delirio nei pazienti anziani.
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**: depressione respiratoria, in genere di grado lieve o moderato e senza conseguenze di rilievo nei soggetti con integrità della funzione respiratoria; tuttavia, può indurre gravi conseguenze nei pazienti con affezioni bronco-polmonari.
- **Patologie dell'orecchio e del labirinto**: vertigini.
- **Patologie endocrine**: diminuita produzione di ACTH, glucocorticoidi e TSH fino a ipocorticosurrenalismo ed ipotiroidismo.
- **Patologie cardiache**: ipotensione o ipertensione, tachicardia, vasodilatazione, sincope.
- **Patologie vascolari**: l'involontaria somministrazione intraarteriosa può causare grave necrosi e gangrena.
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** rash, prurito, orticaria, eritema.
- **Disturbi del sistema immunitario:** reazioni di ipersensibilità.
- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**: innalzamento dei livelli plasmatici di amilasi e lipasi dovuto a spasmo dello sfintere di Oddi, incremento dell'attività della butirrato deidrogenasi.
- **Patologie gastrointestinali**: nausea, vomito, xerostomia, stipsi.
- **Patologie epato-biliari**: costrizione dello sfintere di Oddi e conseguente aumento della pressione nelle vie biliari, che può accentuare o scatenare il dolore da colica biliare.
- **Patologie renali ed urinarie**: ritenzione urinaria.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**: irritazione locale accompagnata da fibrosi del tessuto muscolare e formazione di ascessi.
- **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali**: depressione respiratoria nel neonato, quando somministrata a scopo analgesico durante il travaglio di parto.

Poiché la petidina può provocare dipendenza (vedere anche Avvertenze speciali), in caso di interruzione del trattamento dopo l'uso prolungato di dosi elevate si possono presentare sintomi da astinenza (diarrea, debolezza, nervosismo, movimenti muscolari involontari., ecc.). Questi sintomi si manifestano entro 3 ore dall'ultima dose, raggiungono la massima intensità dopo 8-12 ore e possono durare per 3-5 giorni.
Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

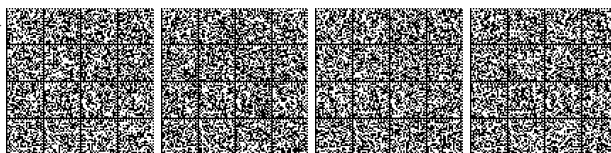
Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

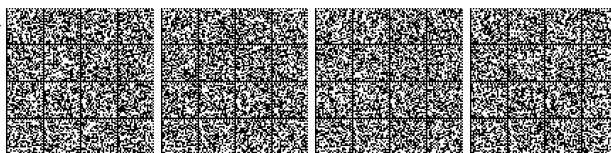
I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

Composizione
Una fiala contiene:
Principio attivo: Petidina cloridrato 100 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Soluzione iniettabile.
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

PROMETAZINA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Prometazina ***<nome ditta>*** 2% crema.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
100 g di crema contengono
Principio attivo: prometazina 2,0 g

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Crema

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento sintomatico locale per punture d'insetto e altri fenomeni irritativi cutanei localizzati quali rossore, bruciore, prurito ed eritema solare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Applicare la crema 2-3 volte al giorno sull'area interessata. Evitare l'applicazione su aree molto estese, superiori al 10% della superficie corporea. Non superare le dosi consigliate

4.3 Controindicazioni
Prometazina ***<nome ditta>*** è controindicata in caso di:
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altre sostanze correlate da un punto di vista chimico;
- eczemi;
- lesioni secernenti.

Prometazina ***<nome ditta>*** è controindicata nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
L'uso prolungato e incongruo del medicinale può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione allergica con conseguente peggioramento della sintomatologia. Nel caso ciò si verifichi, occorre sospendere il trattamento e consultare il medico al fine di istituire una terapia idonea.
Dal momento che l'applicazione di Prometazina **<nome ditta>** può ritardare il processo di cicatrizzazione, il medicinale non deve essere impiegato più di 3-4 giorni consecutivi su lesioni nelle quali è in atto tale fenomeno.
Nel caso di eritema solare, applicare il medicinale ed evitare l'ulteriore esposizione al sole della cute irritata. Qualora si manifestino eruzione cutanee, fenomeni di irritazione e bruciore, il trattamento deve essere sospeso.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Non sono note interazioni con altri farmaci per uso topico.

4.6 Gravidanza e allattamento
Nelle donne in stato di gravidanza il medicinale va usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il controllo medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
L'applicazione abbondante di medicinale su aree molto estese della cute può determinare l'assorbimento del farmaco e causare sonnolenza in pazienti particolarmente sensibili. Pertanto, in queste circostanze il medicinale può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
4.8 Effetti indesiderati
Prometazina ***<nome ditta>*** può causare reazioni allergiche. L'uso di prometazina è stato associato a reazioni di fotosensibilità.
L'applicazione abbondante di medicinale su aree molto estese della cute può causare sonnolenza

4.9 Sovradosaggio
Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antistaminici per uso topico, codice ATC: D04AA10
La prometazina è una fenotiazina che, oltre alle proprietà tipiche di questa classe, possiede particolari attività antistaminiche (anti-H1) e stabilizzanti di membrana (da cui dipende un certo potere anestetico locale).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per applicazione locale su zone limitate e su cute non escoriata, la prometazina non viene di norma assorbita in quantità apprezzabile. La quota eventualmente entrata in circolo viene metabolizzata nel fegato e i suoi metaboliti eliminati lentamente con le urine e con la bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety* pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.
Dosi di 6,25 a 12,5 mg/kg di prometazina somministrate nel cibo non hanno evidenziato effetti teratogeni nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

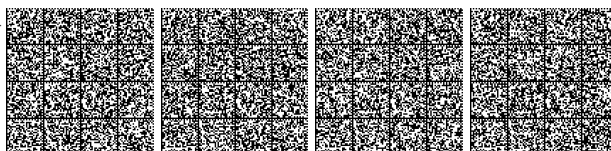
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Prima dell'uso
leggere con attenzione tutte le informazioni contenute nel foglio illustrativo
Questo è un medicinale di automedicazione che può essere usato per curare disturbi lievi e transitori facilmente riconoscibili e risolvibili senza ricorrere all'aiuto del medico.
Può essere quindi acquistato senza ricetta ma va usato correttamente per assicurarne l'efficacia e ridurne gli effetti indesiderati.

- **per maggiori informazioni e consigli rivolgersi al farmacista**
- **consultare il medico se il disturbo non si risolve dopo un breve periodo di trattamento**

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Prometazina ***<nome ditta>*** 2% crema

CHE COSA E'
Prometazina ***<nome ditta>*** è un antistaminico per uso topico

PERCHÉ SI USA
Prometazina ***<nome ditta>*** è un medicinale per il trattamento sintomatico locale per punture d'insetto e altri fenomeni irritativi cutanei localizzati quali rossore, bruciore, prurito ed eritema solare.

QUANDO NON DEVE ESSERE USATO
Prometazina ***<nome ditta>*** è controindicata in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altre sostanze correlate da un punto di vista chimico;
- eczemi;
- lesioni secernenti.

Prometazina ***<nome ditta>*** è controindicata nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

PRECAUZIONI PER L'USO
L'uso prolungato e incongruo del medicinale può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione allergica con conseguente peggioramento della sintomatologia. Nel caso ciò si verifichi, occorre sospendere il trattamento e consultare il medico al fine di istituire una terapia idonea.
Dal momento che l'applicazione di Prometazina **<nome ditta>** può ritardare il processo di cicatrizzazione, il medicinale non deve essere impiegato più di 3-4 giorni consecutivi su lesioni nelle quali è in atto tale fenomeno.
Nel caso di eritema solare, applicare il medicinale ed evitare l'ulteriore esposizione al sole della cute irritata. Qualora si manifestino eruzione cutanee, fenomeni di irritazione e bruciore, il trattamento deve essere sospeso.

QUALI MEDICINALI O ALIMENTI POSSONO MODIFICARE L'EFFETTO DEL MEDICINALE
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Non sono note interazioni con altri farmaci per uso topico.

É IMPORTANTE SAPERE CHE
Cosa fare durante la gravidanza e l'allattamento
Chiedere consiglio al medico prima di prendere qualcunque medicinale.
Nelle donne in stato di gravidanza il medicinale va usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il controllo medico.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
L'applicazione abbondante di medicinale su aree molto estese della cute può determinare l'assorbimento del farmaco e causare sonnolenza in pazienti particolarmente sensibili. Pertanto, in queste circostanze il medicinale può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

COME USARE QUESTO MEDICINALE
Quanto
Applicare la crema 2-3 volte al giorno sull'area interessata.
Attenzione: non superare le dosi indicate.
Quando e per quanto tempo
Attenzione: usare solo per brevi periodi di trattamento
Consultare il medico se il disturbo si presenta ripetutamente o se si nota un qualsiasi cambiamento recente delle sue caratteristiche.
Come
Applicare la crema sull'area interessata. Evitare l'applicazione su aree molto estese, superiori al 10% della superficie corporea.

COSA FARE SE SI È PRESA UNA DOSE ECCESSIVA DI MEDICINALE
Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Prometazina ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Prometazina *<nome ditta>*, rivolgersi al medico o al farmacista.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, Prometazina ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Prometazina ***<nome ditta>*** può causare reazioni allergiche. L'uso di prometazina è stato associato a reazioni di fotosensibilità.
L'applicazione abbondante di medicinale su aree molto estese della cute può causare sonnolenza
Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

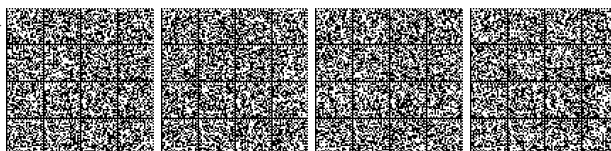
E' importante avere sempre a disposizione le informazioni sul medicinale, pertanto conservare sia la scatola che il foglio illustrativo.

COMPOSIZIONE
100 g di crema contengono
Principio attivo: prometazina 2,0 g
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

COME SI PRESENTA
Crema
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

SODIO EDETATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Sodio edetato ***<nome ditta>*** 500 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione
Sodio edetato ***<nome ditta>*** 2 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Sodio edetato <nome ditta> 500 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione
Una fiala contiene*:*
Principio attivo: disodio edetato 0,5 g

Sodio edetato <nome ditta> 2 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione
Una fiala contiene:
Principio attivo: disodio edetato 2 g

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche
Trattamento d'emergenza dell'ipercalcemia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione
Nel trattamento dell'ipercalcemia, la dose usuale nell'adulto è di 50 mg/kg/die fino a un massimo di 3 g/die; la dose usuale per i bambini è di 40 mg/kg/die.
Questa dose viene somministrata per cinque giorni seguiti da due giorni senza somministrazione. Il ciclo viene ripetuto per altre due volte.
La somministrazione avviene dopo diluizione (1 g in 100 ml di soluzione glucosata al 5% o di soluzione fisiologica). La dose calcolata in base al peso corporeo deve essere diluita in 500 ml di soluzione fisiologica o glucosata al 5% e somministrata per infusione endovenosa lenta (2-4 ore). La velocità di infusione deve essere diminuita se si verificano segni di reattività muscolare; l'infusione deve essere interrotta in caso di tetania e può riprendere solo se le contrazioni sono terminate e se le concentrazioni di calcio plasmatico indicano la necessità di un ulteriore trattamento
La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. La fiala deve essere usata in un'unica e ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

4.3. Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Insufficienza renale.
Primo trimestre di gravidanza e allattamento.
Nei pazienti anziani con aterosclerosi generalizzata

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Sodio edetato deve essere impiegato con cautela nei pazienti con ipokaliemia, tubercolosi, ridotta funzionalità cardiaca, diabete mellito e precedenti di convulsioni.
Il sodio edetato abbassa la glicemia riducendo le richieste di insulina nei pazienti diabetici.
Un supplemento di calcio può essere somministrato per via endovenosa con estrema cautela in pazienti con tetania e, particolarmente, in pazienti trattati con digitale, poiché gli effetti della digitale possono essere diminuiti.
La soluzione ipertonica endovenosa è irritante per i tessuti e deve essere usata solo dopo opportuna diluizione, con precauzione e a velocità controllata. Evitare stravasi.
Occorre monitorare regolarmente la funzionalità cardiaca, renale e la concentrazione plasmatica degli elettroliti, in particolare dello ione calcio; inoltre si raccomanda di effettuare giornalmente l'analisi delle urine.
L'insorgenza di ipomagnesemia deve essere tenuta in considerazione in caso di trattamento prolungato.

Non confondere il sodio edetato con l'edetato di calcio e sodio. Non usare l'abbreviazione "EDTA" o "edetato" quando si prescrive o si dispensa il medicinale per evitare la possibilità di confondimento.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione.

4.6. Gravidanza ed allattamento

L'uso di sodio edetato è controindicato durante il primo trimestre di gravidanza e, nell'ulteriore periodo, ne è consigliata la somministrazione solo sotto diretto controllo medico e se assolutamente necessario.
L'uso di sodio edetato è controindicato durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del sodio edetato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Patologie gastrointestinali: nausea, vomito e diarrea, dolori addominali.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: dermatiti localizzate in prossimità del naso e degli angoli della bocca, sul mento, sulla fronte, sulla mucosa orale e sullo scroto, eruzioni cutanee;
Patologie cardiache: durante la somministrazione e per qualche ora dopo si può verificare una leggera ipotensione;
Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iperuricemia;
Patologie renali ed urinarie: danni renali in seguito a trattamenti a lungo termine.
Patologie del sistema nervoso: cefalea.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre.
La somministrazione endovenosa troppo rapida o l'impiego di soluzioni troppo concentrate può provocare una sensazione di bruciore nella zona di iniezione, ipocalcemia, tetania, convulsioni, arresto respiratorio, aritmie cardiache.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi
Il sovradosaggio si manifesta con tetania, convulsioni e arresto cardiaco. Sono stati segnalati anche casi di nefrotossicità in seguito a sovradosaggio.
Trattamento
I sintomi possono essere controllati con l'infusione di calcio gluconato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: complessante dei metalli. Codice ATC: V03AB03
Il sodio edetato è un agente chelante che forma complessi con metalli bivalenti e trivalenti. Il sodio edetato, a pH superiore a 6.5, forma un complesso stabile e solubile con il calcio che viene prontamente eliminato per via renale; per questo motivo viene somministrato per endovenosa nel trattamento d'emergenza dell'ipercalcemia. Il sodio edetato, solubile, in presenza di metalli pesanti, è in grado di legarli. Il sodio edetato, diversamente dall'edetato di calcio e sodio, non viene però usato nel trattamento dell'avvelenamento da metalli pesanti poiché provocherebbe rapidamente ipocalcemia.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il sodio edetato non viene metabolizzato ed è escreto immodificato per via renale. La maggior parte della dose singola viene escreta entro 6 ore, in base alla funzionalità renale, e il 98% entro le 24 ore. Poiché il sodio edetato si distribuisce nello spazio extracellulare e ha una *clearance* approssimativamente uguale alla velocità di filtrazione glomerulare, l'emivita è di circa 1,5 ore.
Il suo volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo. Nel ratto il valore della DL_{50} è di 2 g/kg per os.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.3. Periodo di validità
<da completare a cura del titolare AIC>

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e capacità del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Il sodio edetato deve essere conservato nei magazzini o nei luoghi di stoccaggio lontano dall'edetato di calcio e sodio, per ridurre il rischio di confusione tra i due medicinali.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:
Determinazione AIFA del

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Sodio edetato <*nome ditta*> 500 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione
Sodio edetato <*nome ditta*> 2 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione

Categoria farmacoterapeutica
Complessante dei metalli.

Indicazioni terapeutiche
Trattamento d'emergenza dell'ipercalcemia.

Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Insufficienza renale.
Primo trimestre di gravidanza e allattamento.
Nei pazienti anziani con aterosclerosi generalizzata.

Precauzioni per l'uso
Il sodio edetato deve essere impiegato con cautela nei pazienti con ipokaliemia, tubercolosi, ridotta funzionalità cardiaca, diabete mellito e precedenti di convulsioni.
Il sodio edetato abbassa la glicemia riducendo le richieste di insulina nei pazienti diabetici.
Un supplemento di calcio può essere somministrato per via endovenosa con estrema cautela in pazienti con tetania e, particolarmente, in pazienti trattati con digitale, poiché gli effetti della digitale possono essere diminuiti.
La soluzione ipertonica endovenosa è irritante per i tessuti e deve essere usata solo dopo opportuna diluizione, con precauzione e a velocità controllata. Evitare stravasi.
Occorre monitorare regolarmente la funzionalità cardiaca, renale e la concentrazione plasmatica degli elettroliti, in particolare dello ione calcio; inoltre si raccomanda di effettuare giornalmente l'analisi delle urine. L'insorgenza di ipomagnesemia deve essere tenuta in considerazione in caso di trattamento prolungato.

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Non sono stati effettuati studi specifici di interazione.

Avvertenze speciali
Non confondere il sodio edetato con l'edetato di calcio e sodio. Non usare l'abbreviazione "EDTA" o "edetato" quando si prescrive o si dispensa il medicinale per evitare la possibilità di confondimento.
Gravidanza ed allattamento.
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
L'uso di sodio edetato è controindicato durante il primo trimestre di gravidanza e, nell'ulteriore periodo, ne è consigliata la somministrazione solo sotto diretto controllo medico e se assolutamente necessario.
L'uso di sodio edetato è controindicato durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di guidare autoveicoli o di utillizzare macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Dose, modo e tempo di somministrazione
Nel trattamento dell'ipercalcemia, la dose usuale nell'adulto è di 50 mg/kg/die fino a un massimo di 3 g/die; la dose usuale per i bambini è di 40 mg/kg/die.
Questa dose viene somministrata per cinque giorni seguiti da due giorni senza somministrazione. Il ciclo viene ripetuto per altre due volte.
La somministrazione avviene dopo diluizione (1 g in 100 ml di soluzione glucosata al 5% o di soluzione fisiologica). La dose calcolata in base al peso corporeo deve essere diluita in 500 ml di soluzione fisiologica o glucosata al 5% e somministrata per infusione endovenosa lenta (2-4 ore). La velocità di infusione deve essere diminuita se si verificano segni di reattività muscolare; l'infusione deve essere interrotta in caso di tetania e può riprendere solo se le contrazioni sono terminate e se le concentrazioni di calcio plasmatico indicano la necessità di un ulteriore trattamento.
In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.
La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. La fiala deve essere usata in un'unica ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

Sovradosaggio
Sintomi
Il sovradosaggio si manifesta con tetania, convulsioni e arresto cardiaco. Sono stati segnalati anche casi di nefrotossicità in seguito a sovradosaggio.
Trattamento
I sintomi possono essere controllati con l'infusione di calcio gluconato.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di sodio edetato ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI SODIO EDETATO ***<nome ditta>***, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

Effetti indesiderati
Come tutti i medicinali, sodio edetato ***<nome ditta>*** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del sodio edetato. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.
Patologie gastro-intestinali: nausea, vomito e diarrea, dolori addominali.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: dermatiti localizzate in prossimità del naso e degli angoli della bocca, sul mento, sulla fronte, sulla mucosa orale e sullo scroto, eruzioni cutanee;
Patologie cardiache: durante la somministrazione e per qualche ora dopo si può verificare una leggera ipotensione;
Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iperuricemia;
Patologie renali ed urinarie: danni renali in seguito a trattamenti a lungo termine.
Patologie del sistema nervoso: cefalea.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre.
La somministrazione endovenosa troppo rapida o l'impiego di soluzioni troppo concentrate può provocare una sensazione di bruciore nella zona di iniezione, ipocalcemia, tetania, convulsioni, arresto respiratorio, aritmie cardiache.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Il sodio edetato deve essere conservato nei magazzini o nei luoghi di stoccaggio lontano dall'edetato di calcio e sodio, per ridurre il rischio di confusione tra i due medicinali.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utillizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

Composizione
Sodio edetato <nome ditta> 500 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione
Una fiala contiene:
Principio attivo: disodio edetato 0,5 g
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Sodio edetato <nome ditta> 2 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione
Una fiala contiene:
Principio attivo: disodio edetato 2 g
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

Forma farmaceutica e contenuto
Concentrato per soluzione per infusione.
<da completare a cura del titolare di AIC>

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio
<da completare a cura del titolare di AIC>

Produttore
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Determinazione AIFA del

10A15593

Alfonso Andriani, *redattore*
Delia Chiara, *vice redattore*

(WI-GU-2010-SON-251) Roma, 2011 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

€ 13,00